

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**O paradigma da infecção por *Plasmodium falciparum* em  
mulheres grávidas seropositivas para HIV: a prevenção da  
transmissão vertical e a infecção congénita**

**Melissa Fátima Vicente Carvalho**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2017**



**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**O paradigma da infecção por *Plasmodium falciparum* em  
mulheres grávidas seropositivas para HIV: a prevenção da  
transmissão vertical e a infecção congénita**

**Melissa Fátima Vicente Carvalho**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientadora: Prof. Doutora Quirina dos Santos Costa**

**2017**

**A presente monografia está de acordo com o disposto no Regulamento Interno de Elaboração e Apresentação de Monografias do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e, foi redigida ao abrigo do antigo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.**

# 1 Resumo

Existe um total de 36.7 milhões de pessoas infectadas mundialmente com o Vírus da Imunodeficiência Humana - HIV, agente da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), sendo mais de metade dos infectados (18.6 milhões) composta pelo sexo feminino. Esta infecção caracteriza-se por três fases: primeiro ocorre a infecção aguda, o qual pode ser ausente de sintomatologias, excepto casos com síndrome retroviral agudo; a outra é designada de assintomática e a terceira, fase de SIDA.

A malária é uma doença infecciosa causada pelo parasita do género *Plasmodium*, sendo a espécie *Plasmodium falciparum* a mais comum e fatal nos homens. Este parasita é transmitido através de uma picada da fêmea do mosquito do género *Anopheles*, manifestando sintomas como febre ou dor de cabeça que, em casos mais complicados, pode progredir para coma ou morte. De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde de 2016, estima-se que existam 212 milhões de casos de malária a nível mundial, estando a maioria localizada na região da África (90%), seguido pela região Sudoeste da Ásia (7%) e Mediterrâneo Oriental (2%).

Aproximadamente, por ano, 25 milhões de mulheres engravidam na África Subariana, em regiões onde ambos *P. falciparum* e HIV são endémicos, o que os torna um grave problema a nível da saúde pública. A co-infecção pode causar consequências graves para a mãe e para o recém-nascido, nomeadamente anemia, baixo peso de nascimento, aborto e até mesmo a morte devido a complicações. A mulher grávida, por si só, já tem o sistema imunitário comprometido, sendo esta situação agravada no caso de ser também seropositiva para o Vírus da Imunodeficiência Humana. Sendo a malária uma infecção oportunista, verifica-se uma interacção sinérgica entre estas duas infecções, agravando a replicação viral e o estado clínico da mulher infectada.

As terapêuticas e as medidas de prevenção têm vindo a melhorar ao longo dos anos, mas é impreterível promover mais investigação científica em termos de segurança e farmacocinética dos fármacos e desenvolver novas moléculas para que possam ser administradas a grávidas co-infectadas e, sobretudo, avaliar as interacções e toxicidade para a mulher e feto/recém-nascido.

**Palavras-chave:** HIV; Malária; Co-infecção; Grávida; Transmissão vertical



## 2 Abstract

HIV, the retrovirus responsible for AIDS, is characterized by three phases: acute infection, during which there are mostly no symptoms except cases with acute retroviral syndrome; an asymptomatic phase and lastly, the phase of AIDS. There are currently 36.7 million people infected with HIV worldwide, in which girls and women make up more than half (18.6 million).

Malaria is a mosquito-borne illness caused by the *Plasmodium* type, being *Plasmodium falciparum* the most common and deadliest among humans. The disease is transmitted by a female *Anopheles* mosquito bite, manifesting symptoms like fever and headaches, and in severe cases it can cause coma or death. According to the World Health Organization, data updated in 2016, an estimated 212 million cases of malaria occurred worldwide, where most of the cases were in the African region (90%), followed by the Southeast Asia region (7%) and the Eastern Mediterranean (2%).

Approximately 25 million women become pregnant in Sub-Saharan Africa per year, many in regions where both *Plasmodium falciparum* and HIV are endemic, which makes them two major public health concerns. Co-infection displays serious consequences for both mother and newborn child, including anemia, low birth weight, miscarriage, and even death due to complications. Pregnant women have their immune system impaired, more so if they are HIV positive. Since malaria is an opportunistic infection, there is a synergistic interaction between them, aggravating viral replication and the patient's clinical status.

Treatments and preventions have been improving over the years but it is imperative to invest on more scientific research in terms of safety and pharmacokinetics in treatments or possible treatments that can be administered to pregnant women. Moreover, the different drug interactions in this area and group of study should be carefully evaluated.

**Keywords:** HIV; Malaria; Co-infection; Pregnant; Mother-to-child transmission

### 3 Agradecimentos

Gostava de expressar a minha gratidão à Professora Quirina pelo apoio, paciência e boa disposição proporcionados ao longo da realização desta monografia, foi um enorme prazer.

Em Primeiro lugar queria agradecer à minha família pelo amor e apoio incondicional que me tenham dado ao longo do meu percurso académico. Ao meu namorado que ao mesmo tempo é o meu melhor amigo, sempre me apoiou e esteve sempre presente quando precisava, nunca falha de me animar e dar mimos. Não foi nada fácil, mas mesmo estando a 11005 km deles ou a 14 km no caso da avó, senti todo o carinho. Estou eternamente grata.

Aos amigos que conheço desde a infância e primária, nomeadamente Adriano Gaspar, Carmen Sousa, Josélia Rosário e Paulo Manhão. Ter amizades que perduram mesmo estando longe de cada um é raro. Já lá vão mais de 10 anos e espero continuar a aturar-vos até aos 90 ou mais, obrigada.

Aos amigos que conheci na faculdade, constituem a maior porção da minha vida académica. Aprendi imenso com eles e cresci muito, foi um prazer ter cruzado com todos eles. Aos melhores que esta casa me deu, Adriano Jesus, Andreia Pousinha, Catarina Silva, Cátia Henriques, Carolina Vilela, Francisca Abrantes, João José Fernandes, Jorge Pereira e Sophie Rey, obrigada. Não podia deixar de agradecer à equipa de futsal feminina da FFUL, decidir participar neste projecto foi uma das melhores decisões que já fiz. Sei que levo amigos para a vida e que posso sempre contar com eles e eles a mim, porque afinal de contas “Amigos de faculdade são para sempre” como dizia o slogan da *Super Bock* no meu ano de caloiro.

E por último, é importante para mim agradecer também os amigos que conheci online graças a Soshi. Podemos estar separados só por um ecrã, mas o apoio e a amizade que senti não foi inferior. Divertimento e companhia são componentes que nunca falharam. Em especial, Claudine Custodio, Min Allison e Mikaela Delfin. *Thank you my fellow Sones.*



## 4 Lista de acrónimos

AMA-1 – Antigénio de Membrana Apical 1

ART – Terapêutica antirretrovírica, do inglês *Antirretroviral therapy*

ARV – Antirretrovírico, do inglês, *Antirretroviral*

CDC – *Center for Disease Control and Prevention*

CCR5 – Quimiocina CC receptor tipo 5

CSA – Sulfato de Condroitina A, do inglês *Chondroitin Sulfate A*

CSP – Proteína Circunsporozoíta, do inglês *Circumsporozoite Protein*

CTX – Co-trimoxazol

CXCR4 – Quimiocina CXC tipo 4

CYP3A – Citocromo P4503A

DNA – Ácido Desoxirribonucleico, do inglês *Deoxyribonucleic Acid*

DHFR – *Dihydrofolate Reductase*

DHPS – *Dihydropteroate Synthetase*

HAART – *Highly Active Antiretroviral Therapy*

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*

HRP-2 – *Histidine rich protein II*

IFN- $\gamma$  – Interferão gama

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IL – Interleucina

IP – Inibidores da Protease

IPT – Tratamento Preventivo Intermitente, do inglês *Intermittent Preventive Therapy*

IPTp – Tratamento Preventivo Intermitente em grávidas, do inglês *Intermittent Preventive Therapy in pregnancy*

IVBMC – *Placental Intervillous Blood Mononuclear Cells*

MDR1 – *Multidrug Resistance Protein 1*

MIP-1 $\alpha$  – *Macrophage Inflammatory Proteins 1 $\alpha$*

mL - Mililitro

MSP – Proteína da Superfície de Merozoíto, do inglês *Merozoite Surface Protein*

$\mu$ l - Microlitro

NRTI – Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídicos

NNRTI – Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Nucleosídicos

PCR – reacção em cadeia da polimerase, do inglês *Polymerase Chain Reaction*

*P. falciparum* – *Plasmodium Falciparum*

RANTES – *Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted*

RNA – Ácido Ribonucleico

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SP – Sulfadoxina-Pirimetamina

TCA – Terapêutica de Combinação à base de Artemisinina

Th1 – *T helper cells type 1*

TNF- $\alpha$  – Factor de Necrose Tumoral

VSA – Antígenos Variantes de Superfície, do inglês *Variant Surface Antigens*

UNAIDS – *The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*

WHO – Organização Mundial da Saúde, do inglês *World Health Organization*

## 5 Índice geral

<b>1</b>	<b>Resumo .....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Abstract .....</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Agradecimentos .....</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Lista de acrónimos.....</b>	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>Índice geral.....</b>	<b>11</b>
<b>6</b>	<b>Índice de figuras.....</b>	<b>13</b>
<b>7</b>	<b>Índice de tabelas.....</b>	<b>14</b>
<b>8</b>	<b>Introdução .....</b>	<b>15</b>
<b>9</b>	<b>Objectivos .....</b>	<b>16</b>
<b>10</b>	<b>Materiais e métodos.....</b>	<b>17</b>
<b>11</b>	<b>Malária .....</b>	<b>18</b>
<b>12</b>	<b>HIV.....</b>	<b>25</b>
<b>13</b>	<b>Co-infecção HIV-Malária .....</b>	<b>31</b>
13.1	Interacção HIV-Malária.....	32
13.2	Infecção congénita.....	36
13.2.1	Malária placentária.....	37
13.2.2	Transmissão vertical .....	38
13.2.3	Impacto da malária na transmissão vertical .....	39
13.2.4	Pós-parto .....	40
13.2.5	Outras complicações .....	40
13.3	Anemia.....	41
13.4	Diagnóstico .....	42
13.5	Imunologia.....	46
13.5.1	Resposta humoral.....	47
13.5.2	Resposta celular .....	49
13.5.3	Na criança .....	50
13.6	Tratamento.....	51

13.6.1	Anti-retrovirais.....	52
13.6.2	Anti-maláricos.....	54
13.6.2.1	Cloroquina .....	56
13.6.2.2	Mefloquina.....	56
13.6.2.3	Quinino .....	57
13.6.2.4	Lumefantrina .....	57
13.6.2.5	Artemisina .....	58
13.6.2.6	<i>Intermittent Preventive Therapy</i> - IPT.....	58
13.6.2.7	Cotrimoxazol .....	61
13.6.3	Resistência aos fármacos anti-maláricos .....	65
13.6.4	Interacção entre fármacos usados no tratamento da co-infecção.....	65
13.6.4.1	SP e Nevirapina .....	66
13.6.4.2	Anti-maláricos e PI/NNRTI.....	66
13.6.5	Alternativas .....	72
13.6.6	Suplementos.....	73
13.7	Prevenção.....	73
<b>14</b>	<b>Conclusões .....</b>	<b>75</b>
<b>15</b>	<b>Referências bibliográficas .....</b>	<b>77</b>

## 6 Índice de figuras

<b>Figura 11-1 – Plasmodium Falciparum. Hemácias parasitadas com trofozoítos em forma “anel de rubi” e “pulseira árabe”, estruturas características desta espécie. ....</b>	<b>18</b>
<b>Figura 11-2 – Plasmodium Falciparum. Gametócitos em forma “banana”.....</b>	<b>18</b>
<b>Figura 11-3 – Vector de malária: mosquito feminino do género Anopheles. ....</b>	<b>19</b>
<b>Figura 11-4 – Ciclo de vida do parasita. ....</b>	<b>19</b>
<b>Figura 11-5 – Países endémicos de malária. Apenas no ano 2000 e no ano 2016 .</b>	<b>21</b>
<b>Figura 11-6 – Mapa de transmissão mundial da malária. Transmissão forte Transmissão parcial Não transmissão .....</b>	<b>22</b>
<b>Figura 11-7 - Efeito da malária na gravidez na saúde materna, neonatal e infantil. ....</b>	<b>24</b>
<b>Figura 12-1 – Ciclo de replicação de HIV.....</b>	<b>26</b>
<b>Figura 12-2 – Curso típico de uma infecção por HIV.....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 12-3 - Número estimado de pessoas vivas com HIV em 2016.....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 12-4 – Número de novos casos de infecção por HIV em Portugal 1983-2016. ....</b>	<b>29</b>
<b>Figura 13-1 – Impacto da co-infecção HIV-Malária. ....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 13-2 – Consequências adversas da malária ao longo da gravidez.....</b>	<b>35</b>
<b>Figura 13-3 – Infecção P. falciparum na placenta. Eritrócitos maternos parasitados. ....</b>	<b>38</b>
<b>Figura 13-4 - Proporção das grávidas que recebem IPTp, por dose, na África Subariana 2010-2015.....</b>	<b>59</b>
<b>Figura 13-5 – Intervalos de administração das doses de IPTp. *IPTp pode ser administrado na 4ª visita se o indivíduo não tiver recebido o número de doses requisitos. ....</b>	<b>60</b>

## 7 Índice de tabelas

<b>Tabela 13-1 – Consequências de malária e HIV na mãe e nas crianças. ....</b>	<b>35</b>
<b>Tabela 13-2 – Métodos de diagnóstico de malária e sua aplicabilidade na saúde materna. ....</b>	<b>45</b>
<b>Tabela 13-3 – Efeito da malária no sistema imunológico. ....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 13-4 - Tratamento da malária sintomática de P. falciparum em gestantes infectadas por HIV. ....</b>	<b>55</b>
<b>Tabela 13-5 - Interações e toxicidades sobrepostas envolvendo anti-maláricos, anti-retrovirais e co-trimoxazol. ....</b>	<b>64</b>
<b>Tabela 13-6a – Anti-retrovirais e Anti-maláricos: interações potencialmente relevantes. ....</b>	<b>67</b>

## 8 Introdução

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) afecta predominantemente os adultos que se encontram sexualmente activos, enquanto a malária tem um maior impacto sobre as crianças e as grávidas. No entanto, há uma sobreposição geográfica e epidemiológica significativa que resulta em interacções bidireccionais e sinérgicas com importantes consequências para a saúde pública, particularmente em regiões endémicas de malária com grandes populações infectadas com HIV que é o caso da África Subsariana. Além do mais, é a região que contém mais de 90% da população mundial de grávidas e crianças infectadas com HIV. Portanto é necessário avaliar o impacto da co-infecção nas grávidas infectadas e nas suas descendências. Ainda há uma certa carência nos estudos dessa área e com resultados discordantes, pois segundo o autor González R. et al., o impacto da malária na placenta na transmissão vertical tem sido inconsistente.

De acordo com *World Health Organization* (WHO), neste momento existe 36.8 milhões de pessoas infectadas com HIV, sendo mais de metade do sexo feminino, e 212 milhões casos de malária com 90% situados na região africana.

## 9 Objectivos

O objectivo do trabalho consiste em apresentar uma revisão bibliográfica sobre a co-infecção de HIV e malária em mulheres grávidas, abordando diferentes conceitos, destacando sobretudo na transmissão vertical e infecção congénita.



## 10 Materiais e métodos

Esta monografia foi elaborada com o recurso à plataforma *PubMed* ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)), *American Journal* ([www.amjmed.com](http://www.amjmed.com)) e *Research Gate* ([www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)), analisando artigos científicos e revisões compreendidos entre 2000-2017. No caso para bases de dados foi utilizado páginas na Internet como *WHO* ([www.who.int](http://www.who.int)), *CDC* (<https://www.cdc.gov>) e *UNAIDS* ([www.unaids.org](http://www.unaids.org)). As palavras-chaves utilizadas para a pesquisa foram: HIV, malária, co-infecção, grávida, gravidez, transmissão vertical e infecção congénita. Esta pesquisa foi realizada no período compreendido entre o dia 1 de Agosto de 2016 e dia 31 de Outubro de 2017.

Esta monografia está de acordo com o disposto no regulamento interno de elaboração e apresentação de Monografias do MICEF 2017.

## 11 Malária

Os parasitas responsáveis pela malária são microrganismos que pertencem ao género *Plasmodium*. Há mais de 100 espécies mas apenas cinco estão descritas como as que infectam o humano na natureza: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax* e *Plasmodium knowlesi* (zoonose).

Embora cada tipo tenha sintomas semelhantes, apenas o *P. Falciparum* possui um maior risco substancial de morte, causando maior morbilidade e mortalidade (figura 11-1 e figura 11-2) (1).

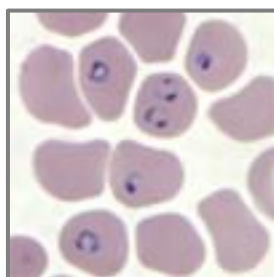


Figura 11-1 – *Plasmodium Falciparum*. Hemácias parasitadas com trofozoítos em forma “anel de rubi” e “pulseira árabe”, estruturas características desta espécie.

Adaptado de <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/parasites>

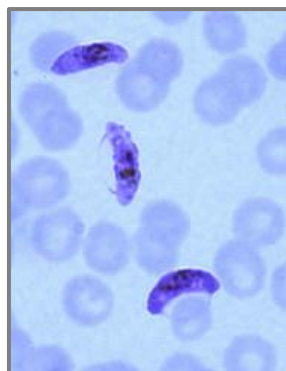


Figura 11-2 – *Plasmodium Falciparum*. Gametócitos em forma “banana”.

Adaptado de (2)

Nos humanos, a infecção é transmitida através dos mosquitos do género *Anopheles*, sendo esta exclusivamente do género feminino (figura 11-3), pois os machos alimentam-se apenas do néctar das plantas e não de sangue como as fêmeas, tornando-as os únicos vectores. O mais eficaz é o mosquito *Anopheles gambiae*, a espécie mais difundida nas regiões e a mais difícil de controlar (3).



Figura 11-3 – Vector de malária: mosquito feminino do género *Anopheles*.

Adaptado de <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes>

O ciclo de vida do parasita envolve 2 hospedeiros, os humanos e as fêmeas de mosquitos anofelinos. No ser humano, os parasitas desenvolvem-se e multiplicam primeiro nas células do fígado e depois nos glóbulos vermelhos. Na corrente sanguínea, os parasitas infectam as hemácias destruindo-os posteriormente, libertando merozoítos que continuam o ciclo invadindo outros eritrócitos. Os restantes merozoítos tornam-se gametócitos, e quando a mosquito fêmea pica uma pessoa infectada (para a sua refeição de sangue), estes são transportados no sangue e amadurecem no sistema digestivo do insecto. Após 10-18 dias estes parasitas, conhecido como esporozoítos, encontram-se nas glândulas salivares dos mosquitos disponíveis para infectar um novo ser humano na próxima refeição, iniciando assim um novo ciclo (4). Os sinais clínicos da malária ocorrem no período em que o parasita completa o seu ciclo no fígado e é libertado na corrente sanguínea, infectando novos glóbulos vermelhos multiplicando-se dentro dos mesmos (figura 11-4) (5).

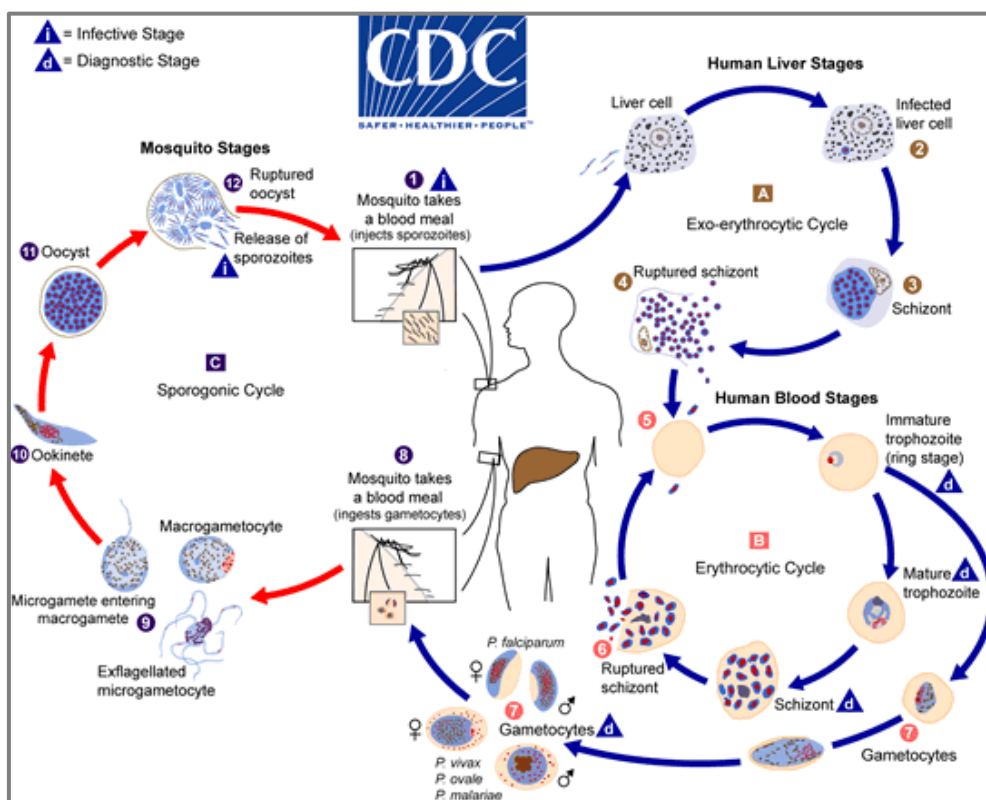


Figura 11-4 – Ciclo de vida do parasita.

Adaptado de <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology>

As outras vias de transmissão, para além das picadas de mosquitos, são as transfusões de sangue, transplantes de órgãos ou a partilha de seringas/agulhas contaminadas com sangue. Pode também ser transmitida pela mulher durante a gravidez ou durante o parto (6).

Clinicamente, a malária é uma doença de difícil diagnóstico devido aos sintomas que, no início da infecção, são geralmente comuns a outras infecções, tais como a febre, cefaleias, mal estar geral, náuseas e vómitos. O diagnóstico é feito microscopicamente ou através de um teste rápido que se baseia em imunocromatografia (7). Se não for tratada ou tratada com anti-maláricos ineficazes, ela pode evoluir para complicações mais graves que é o caso de anemia, malária cerebral e insuficiência renal (8).

Assim sendo, podemos classificar o paludismo em 2 tipos diferentes de severidade: malária moderada e malária grave/severa. A primeira é considerada como o clássico com duração de 6-10 horas e consiste em estados diferentes, um frio (sensação de frio, tremor), outro de calor (febre, cefaleias, vómitos, convulsões, no caso de crianças) e uma fase de transpiração. O indivíduo habitualmente apresenta uma combinação de sintomas anteriormente descritas, ou seja, febre, arrepios, perspiração, cefaleias, náuseas e vómitos, dores no corpo, portanto, mal-estar em geral. A segunda classificação corresponde a um estado clínico mais crítico, quando há a falha nos órgãos pela alteração profunda do metabolismo do doente. As manifestações clínicas incluem: malária cerebral, com alteração do estado de consciência ou coma; anemia severa, devido a hemólise; síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), uma reacção inflamatória nos pulmões que inibe a troca de oxigénio; insuficiência renal aguda; híper-parasitémia, entre outras. A malária grave/severa é considerada uma emergência médica e deve ter tratamento com internamento imediato (9).

Como já foi mencionada, África é a região mais afectada, englobando 90% dos 212 milhões infectados do ano 2015 e estima-se que o número de morte foi de 490 mil, 92% pertencente à mesma região (figura 11-5) (10). Isto deve-se a um conjunto de factores que este continente oferece: um mosquito (*Anopheles gambiae*) bastante eficiente como vector, bem como um clima favorável geralmente permitindo que a transmissão ocorra durante o ano inteiro, a espécie predominante (*P. falciparum*) ser mortífera e o controlo da doença ser difícil à custa da escassez de recursos e instabilidade socioeconómica. No caso do Sul da Ásia e da América do Sul, a malária é uma causa menos proeminente de óbitos, sendo mais frequente nas zonas rurais.

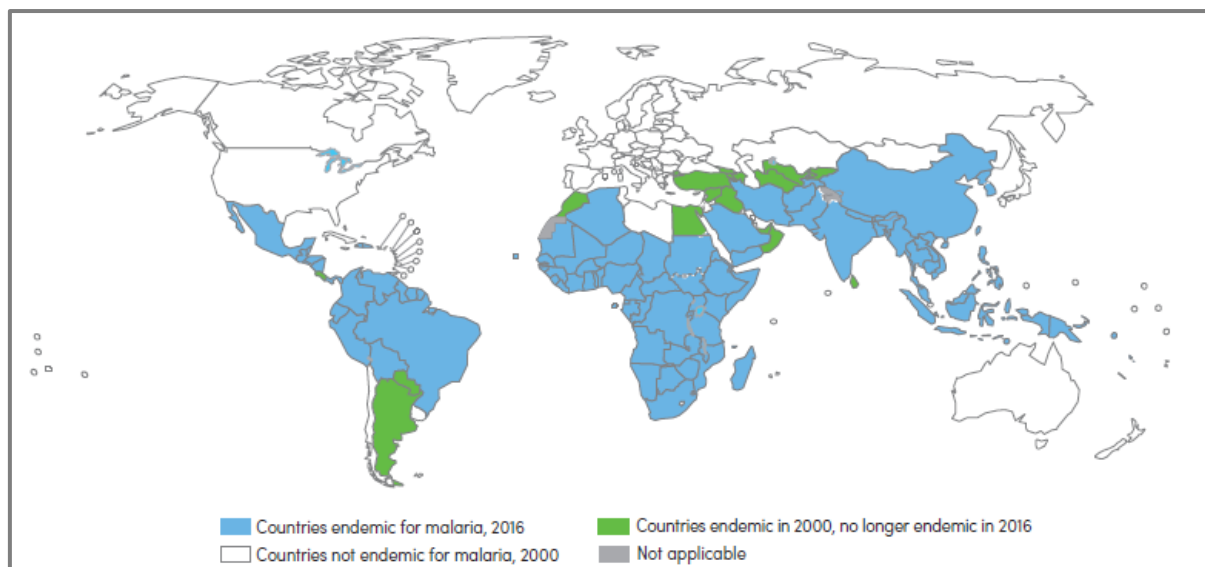


Figura 11-5 – Países endêmicos de malária. Apenas no ano 2000 ■ e no ano 2016 ■.

Adaptado de (10)

Os mais vulneráveis são indivíduos com menor imunidade contra a infecção. Em áreas de elevada transmissão (África Subsariana) (figura 11-6), os grupos mais vulneráveis são crianças que ainda não desenvolveram imunidade à malária, grávidas, cuja imunidade está comprometida durante a gestação, especialmente durante a primeira e a segunda gravidez, e por fim, viajantes ou migrantes naturais de regiões com baixa prevalência de malária, mas também com a sua imunidade comprometida. Em áreas com menor transmissão (América Latina e Ásia), os residentes são menos frequentemente infectados. Muitas delas podem atingir a idade adulta sem terem adquirido imunidade protectora e, desse modo, são susceptíveis à infecção, evoluindo a doenças graves e fatais mais facilmente (11). De acordo com um estudo, a infecção não variou significativamente entre os seguintes factores: faixa etária, educação e ocupação nas mulheres. Logo, estes dados mostram que, independentemente das suas características sociodemográficas, mulheres de áreas rurais estão expostas a infecções sobretudo porque têm os mesmos hábitos e condições de vida (12).

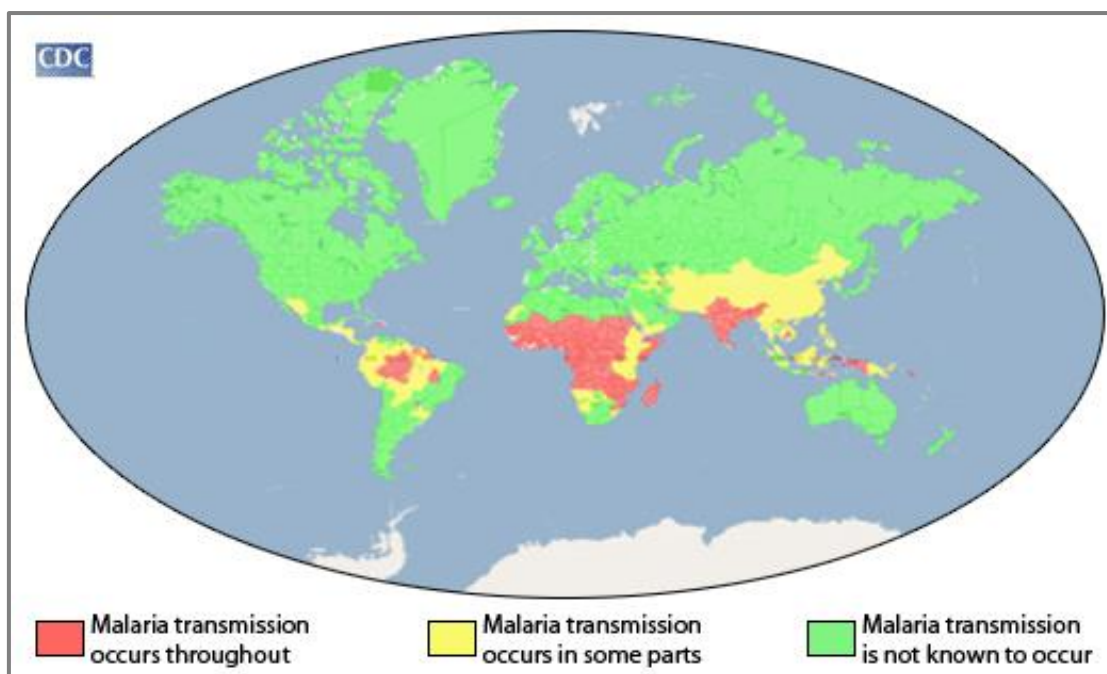


Figura 11-6 – Mapa de transmissão mundial da malária. Transmissão forte ■ Transmissão parcial ■ Não transmissão ■

Adaptado de [https://www.cdc.gov/malaria/malaria\\_worldwide/impact.html](https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/impact.html)

Portanto, em áreas onde a malária é endêmica, a população adquire algum grau de imunidade e assim, as manifestações clínicas da infecção são menos intensas. Nas áreas onde a transmissão é instável, a doença febril aguda é a manifestação clínica predominante, ao passo que em áreas de maior transmissão e consequentemente mais estável, a doença afecta crianças e adultos de formas distintas. Neste caso, as crianças com parasitemia indetectável (assintomática), crónica ou recorrente, poderá levar a anemia grave e mesmo à morte. Alguns indivíduos adquirem imunidade aos 5 anos, que os acompanha toda a sua vida adulta sendo principalmente uma infecção assintomática. Em relação às mulheres grávidas, nas áreas de transmissão instáveis, esta infecção provoca doença febril aguda levando a morte materna e aborto, em contraste, nas áreas de transmissão estável, onde as grávidas são assintomáticas porque adquiriram um grau de imunidade que é mantido durante a gravidez. Apesar disso, as mulheres imunizadas para malária são susceptíveis à malária placentária (13), que se caracteriza por uma acumulação de eritrócitos parasitados no espaço intervilo, uma infiltração por células inflamatórias e a libertação de mediadores pró-inflamatórios (3). Existe ainda um risco adicional (2 a 3 vezes) de infecção por malária na gravidez e, uma em cada quatro mulheres que vivem em áreas de transmissão estável estão infectadas no momento do parto. Esta infecção frequentemente leva a baixo peso de nascimento, aumento do risco de anemia materna, restrição do crescimento intrauterino, parto prematuro e risco concomitante de aumento da mortalidade infantil devido ao seu peso baixo (14). Estima-se que em áreas

endémicas, cerca de 19% das crianças nascidas com um peso inferior são por efeito da malária e 6% das mortes são causadas pela mesma razão (15).

Dado o exposto, pode concluir-se que a susceptibilidade e a gravidade da malária durante a gravidez são determinadas pela extensão da imunidade pré-gravidez, que por sua vez depende em grande parte da intensidade e estabilidade da transmissão da malária (16), e estudos têm demonstrado que as jovens em idade fértil podem ser mais vulneráveis à infecção do que as mulheres de maior idade uma vez que ainda estão no processo de adquirir imunidade natural à mesma (13). Anualmente, mais de 50 milhões de mulheres estão expostas ao risco de malária durante a gravidez (8).

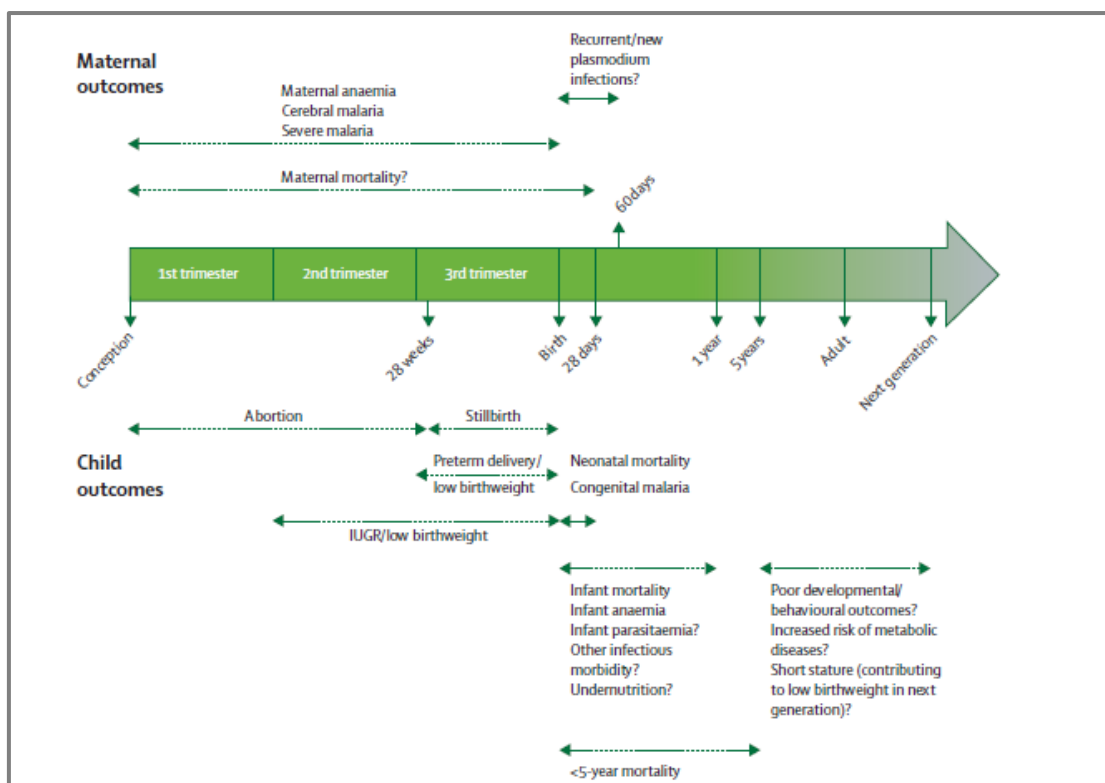


Figura 11-7 - Efeito da malária na gravidez na saúde materna, neonatal e infantil.

Adaptado de (17)

Os actuais fármacos que são recomendados para o tratamento de *P. falciparum* não complicada incluem terapêuticas de combinação à base de artemisinina (TCAs). Em países endémicos de malária as TCA recomendadas são: arteméter-lumefantrina, artesunato em combinação com amodiaquina, mefloquina e sulfadoxina-pirimetamina (SP) respectivamente, e dihidroartemisina mais piperquina. A monoterapia com artemisinina não é recomendada e a escolha da TCA num país é baseada na taxa de resistência dos fármacos a combinar (18). As TCAs demonstraram ser eficazes na gravidez, embora os dados sejam limitados sobre o seu uso para a prevenção da malária na gravidez também não existem estudos publicados sobre a administração em mulheres infectadas por HIV (19).

A falta de tratamento adequado ou, atempado, pode levar a complicações, no caso de gravidez, incluindo a anemia grave, que é a principal consequência materna dessa infecção e pode ser fatal. Além disso, a malária pode contribuir para a mortalidade materna, aumentando o risco e a severidade das condições obstétricas, tais como a pré-eclampsia/eclampsia e um aumento da hemorragia pós-parto até 50% (13).

Na figura 11-7 estão presentes os diferentes efeitos adversos da malária que podem ocorrer na saúde materna, na saúde fetal e mesmo até à idade adulta.



## 12 HIV

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um retrovírus, pertencente à família *Retroviridae*, sub-família *Orthoretrovirinae* do género *Lentivirus* (na qual se incluem o tipos 1 e 2: HIV-1 e HIV-2; vírus da Imunodeficiência símio; bovino e felino). Possui duas moléculas do ácido ribonucleico (RNA) envolto pela nucleocápside, várias enzimas (transcriptase reversa, protease e integrase), uma cápside cónica e um invólucro de bicamada lipídica, estas mesmas responsáveis pelas interações iniciais vírus-célula e fusão com a membrana celular das células susceptíveis à sua infecção. Este vírus é o agente responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - SIDA (20). Acredita-se que a infecção pelo HIV teve origem na África Central, com chimpanzés como fonte de transmissão zoonótica. Os cientistas pressupõem que o vírus da imunodeficiência símia foi provavelmente transmitido aos seres humanos, ao entrarem em contacto com o seu sangue infectado (e mutado, dando origem ao HIV), quando estes caçaram ou manipulavam os chimpanzés para a obtenção da sua carne. Estudos apontam que essa transmissão remota para finais do século XIX. Ao longo de décadas, o vírus propagou-se lentamente por toda a África e posteriormente pelo mundo.

O HIV infecta as células do sistema imunitário, mais especificamente os linfócitos TCD4<sup>+</sup>, macrófagos, células dendríticas, entre outras. O vírus reduz o número dessas células, tornando o indivíduo mais propenso a obter outras infecções. Ao longo do tempo, existe uma diminuição gradual destas células pelo seu empenhamento na neutralização dos 10<sup>9</sup> viriões que são produzidos diariamente, havendo um comprometimento do sistema imunitário, tornando-o difícil de combater outras/novas infecções. Essas infecções oportunistas ou mesmo cancro (como efeito adverso da utilização continuada e prolongada da terapêutica anti-retrovírica) aproveitam essa situação de baixa imunidade e, o indivíduo passa para a fase da SIDA, a última etapa da infecção pelo HIV (21).

É através das glicoproteínas do invólucro, a gp41 e gp120 (no caso do HIV-1), que se inicia o processo de infecção. Alterações conformacionais subsequentes na gp120 iniciam o contacto do vírus com o co-receptor (sendo os mais comumente utilizados o CCR5 ou o CXCR4) e de seguida a fusão ocorre entre a membrana celular e o invólucro do vírus, mediada pela gp41. Cada partícula viral é constituída por duas cópias de RNA de cadeia simples, que sofrem transcrição reversa em cDNA que é inserido no material genético do hospedeiro, com o auxílio da enzima viral, integrase. Uma vez que o vírus já se encontra integrado no genoma,

é replicado sempre que ocorre a replicação celular e, concomitantemente ocorre a transcrição do provírus em mRNAs pela RNA polimerase formando proteínas virais que, em conjunto com o RNA genómico, formam novos viriões. Após sair do núcleo, ocorre a transcrição das proteínas do genoma viral e segue-se a migração das mesmas para o lado interno da membrana celular, onde ocorre uma concentração e organização (morfogénese) das proteínas virais. Para serem exportados da célula, é necessária uma activação da maquinaria celular de exocitose onde há libertação de novos viriões imaturos. As novas partículas virais entram na corrente sanguínea depois de sofrerem um processo de maturação (com o auxílio da protease viral) tornando-se assim em partículas infecciosas, preparadas para infectar outras células (figura 12-1) (5).

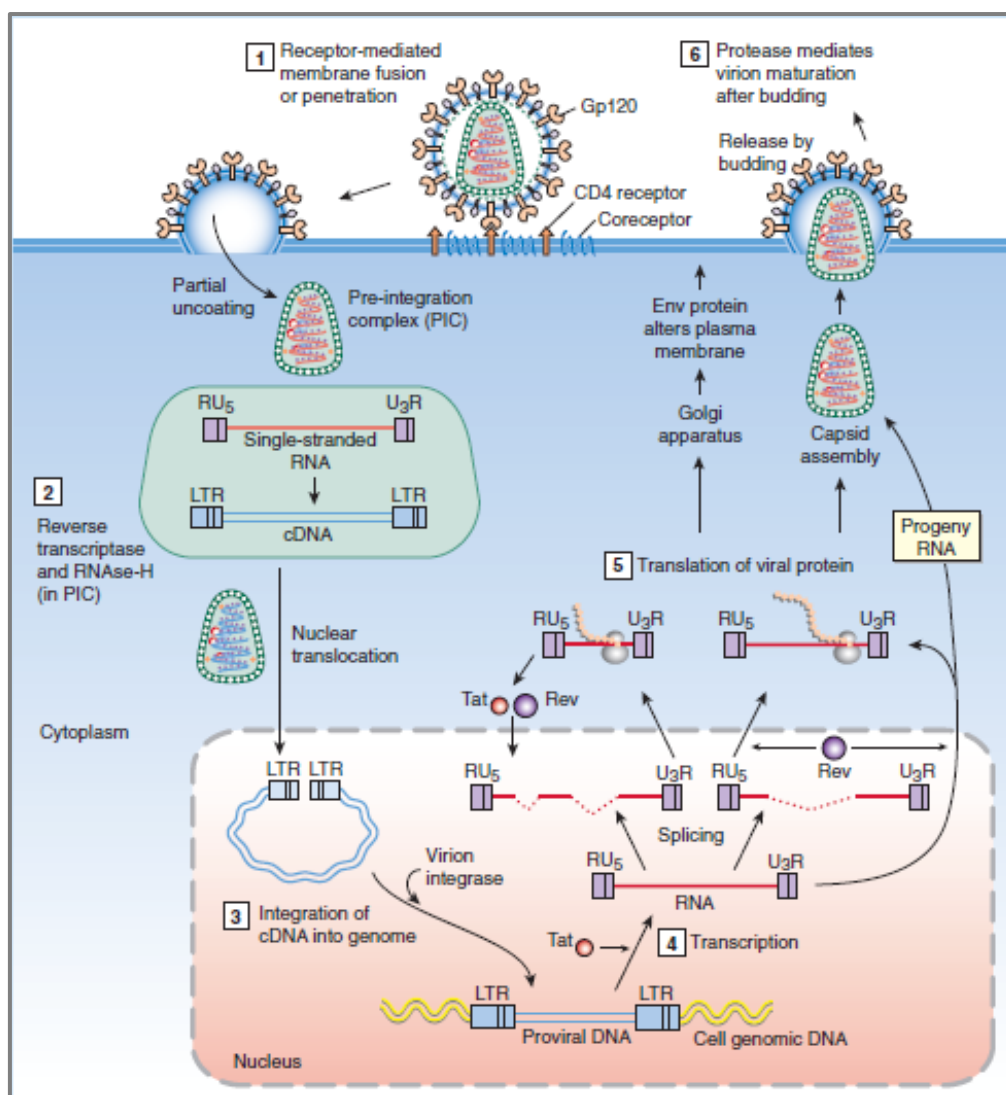


Figura 12-1 – Ciclo de replicação de HIV.

Adaptado de (22)

O HIV é um vírus sexualmente transmissível através: sémen, fluído vaginal e rectal. As outras principais formas de contágio passam por transmissão vertical (durante a gravidez, trabalho de parto e aleitamento), transfusão com sangue/transplante de órgãos infectados, contacto com feridas ou lacerações, picada acidental com agulhas infectadas por parte de investigadores que trabalham com o vírus ou profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, farmacêuticos) e partilha de agulhas/seringas contaminadas entre indivíduos utilizadores de drogas intravenosas (23).

Podemos clinicamente caracterizar a progressão da infecção pelo HIV em 3 fases (figura 12-2):

- **Fase aguda:** esta fase é caracterizada maioritariamente por uma ausência de sintomatologia no entanto, em alguns indivíduos infectados, pode manifestar-se uma síndrome retroviral aguda que surge 2-4 semanas após o contágio, com sintomas semelhantes a uma gripe viral. Neste período há uma elevada replicação vírica e em simultâneo o início da destruição acentuada das células T CD4<sup>+</sup>, o que torna o indivíduo potencialmente transmissor nesse período. As melhores formas de diagnóstico nesta fase passam pela detecção do RNA viral ou do Ag p24 (24).
- **Fase de latência ou assintomática:** durante esta fase a replicação vírica encontra-se controlada e o título de anticorpos específicos permanece elevado, com ausência de sintomatologia. No final desta fase, a carga vírica começa a aumentar e a contagem de células CD4<sup>+</sup> começa a reduzir. Em consequência disso, podem surgir sintomas à medida que a carga viral desenvolve e o indivíduo infectado progride para o estadio 3.
- **Fase sintomática (SIDA):** sem tratamento a infecção pelo HIV evolui para SIDA, a fase mais severa. Estes indivíduos apresentam um sistema imunitário extremamente danificado proporcionando possibilidade a infecções oportunistas. As complicações clínicas da progressão para SIDA compreendem: doença neurocognitiva, doença arterial coronária, trombocitopenia, complicações infecciosas ou malignas (24). Sem tratamento, normalmente sobrevivem cerca de 3 anos e são indivíduos altamente susceptíveis de transmitir o vírus (21).

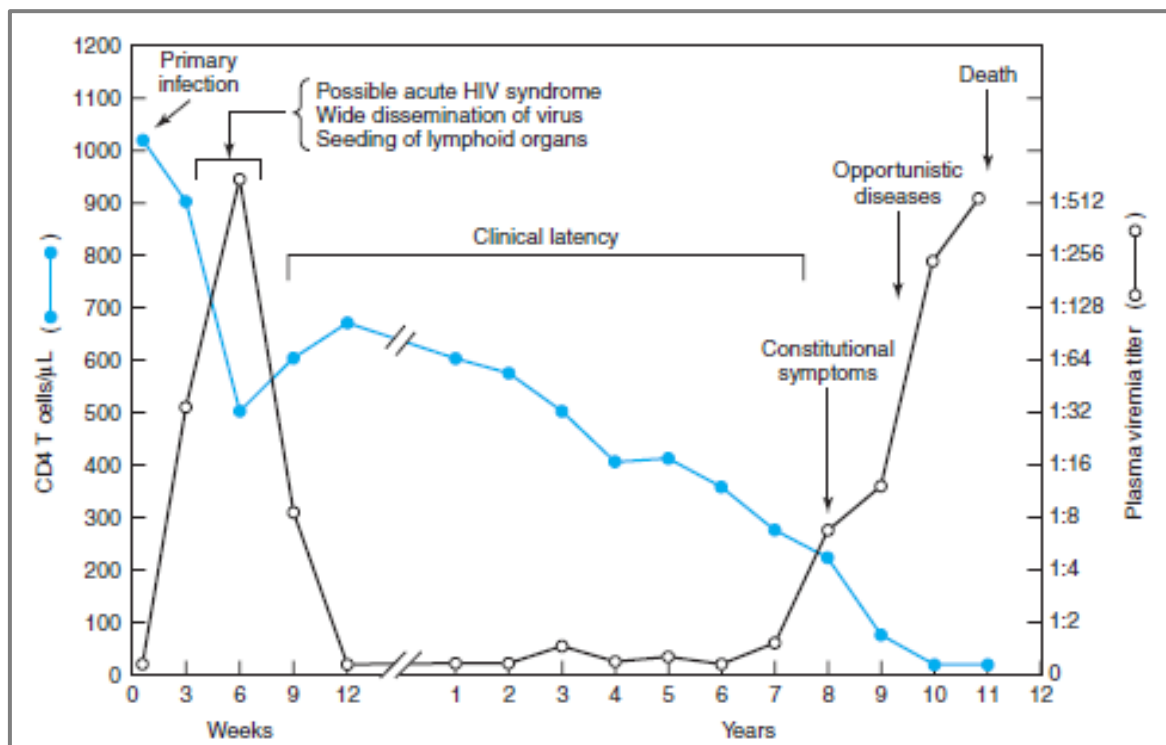


Figura 12-2 – Curso típico de uma infecção por HIV.

Adaptado de (25)

Com base nos dados mais recentes fornecidos pela WHO relativos ao ano 2015, existem cerca de 36.7 milhões de pessoas que vivem com HIV (figura 12-3), e 1.1 milhões de mortes, sendo a região africana a mais afectada com 25.6 milhões de indivíduos infectados. Estima-se ainda que mais de 2/3 das incidências são provenientes dessa região.

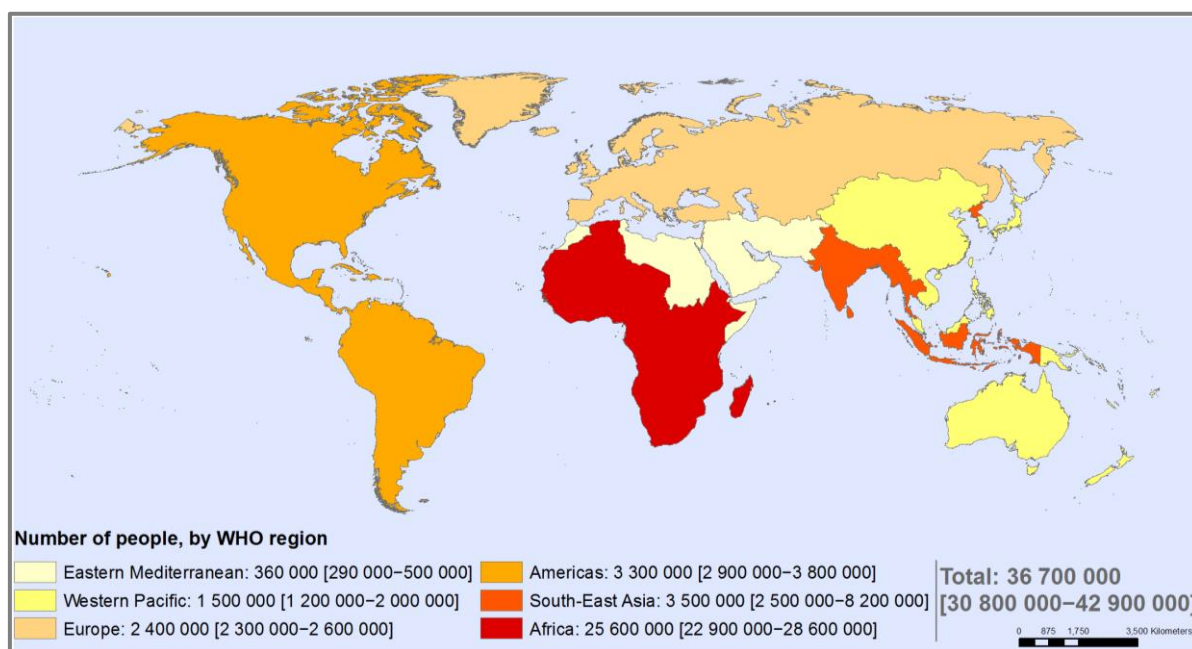


Figura 12-3 - Número estimado de pessoas vivas com HIV em 2016.

Adaptado de (26)

Por se tratar de um grave problema de saúde pública e económica, em 2014 a *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) lançou uma meta de '90-90-90' até 2020, com o objectivo de obter um diagnóstico de 90% de pessoas infectadas com HIV, colocar 90% sob terapêutica antirretroviral (ART) e, dos que fazem a terapêutica, conseguir que 90% atinjam níveis indetectáveis do vírus (27).

Por outro lado, em Portugal foram diagnosticados e notificados 841 novos casos de infecção por HIV em 2016 (figura 12-4). A maioria dos novos casos correspondeu a portadores assintomáticos (64,3%), verificando-se um decréscimo em relação ao ano anterior (70.7%). Face aos dados apresentados, verifica-se um decréscimo de 73,5% do número de novos casos entre 2000 e 2016, por mérito de implementação de diversas estratégias de prevenção e de diferentes abordagens e esquemas terapêuticos. À data da notificação, 41,1% dos indivíduos pertenciam do distrito de Lisboa, 18,5% do distrito do Porto e 11,3% do distrito de Setúbal (28).

O diagnóstico é feito através da confirmação, do resultado positivo dos testes rápidos de quarta geração, que detectam a presença ou ausência de anticorpos, e antígenos do HIV-1.

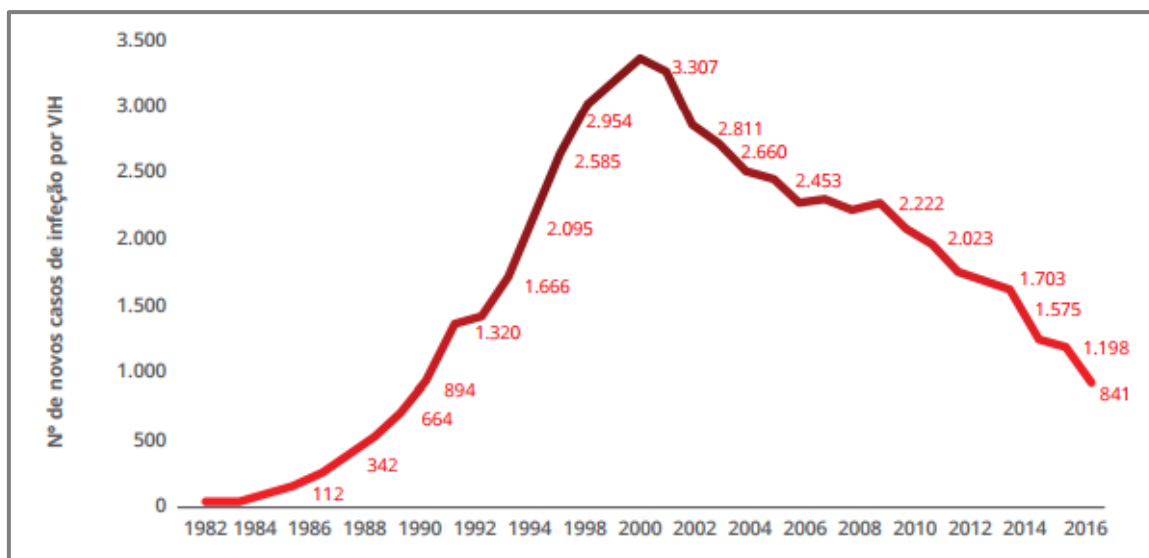


Figura 12-4 – Número de novos casos de infecção por HIV em Portugal 1983-2016.

Adaptado de (28)

Actualmente não existe uma cura para HIV, mas com cuidados e medidas de prevenção adequados, a infecção pode ser controlada. Se a adesão diária a ART for positiva, esta pode prolongar significativamente o período de vida de muitas pessoas infectadas prevenindo a progressão acelerada para a fase de SIDA, mantê-las saudáveis e diminuir consideravelmente a sua probabilidade de infectar outras pessoas. No mesmo relatório, 54% dos adultos e 43% das crianças a receberem ART ao longo da vida e, da mesma forma, 76%

das grávidas e mulheres que amamentam estão a ser beneficiadas pelo tratamento anti-retrovírico.

Entre 2000-2016, houve um decréscimo de incidências por 39% e o número de mortes por 1/3 que corresponde a 13.1 milhões devido a ART. Um sucesso por mérito de programas implementados a nível nacional e internacional e pelo esforço e dedicação de diferentes entidades (29).

## 13 Co-infecção HIV-Malária

Foi em 1992 que a interacção entre malária e HIV foi descrita pela primeira vez, e a malária era a 3ª causa de morte entre indivíduos infectados por HIV, particularmente as grávidas (30). Pouco depois, Steketee e seus colegas descobriram que a infecção por HIV em mulheres grávidas prejudicava a capacidade delas controlarem a parasitemia, havendo como consequência uma maior parasitemia, mais frequente quando comparado com o grupo de grávidas com malária, mas seronegativas para HIV (31).

Como já foi referido, existem diversas regiões em que a distribuição de ambas as infecções se coincide, nomeadamente na África Subsariana, Sudoeste da Ásia, América latina e as Caraíbas. Os países seriamente afectados onde 90% da população está exposta a malária (Botsuana, Burundi, República Centro-Africana, Etiópia, Malawi, Moçambique, Ruanda, África do Sul, Suazilândia, Uganda e Zâmbia) têm uma prevalência de HIV superior a 10% (32). E mais, a prevalência nas grávidas observada nas visitas pré-natais variaram de 10% a mais de 25%, da qual a relação estimada de casos de malária por motivo de susceptibilidade provocado por HIV durante a gestação é de 4.8%, representando 50,382 casos adicionais (30). Na África Subsariana, 55% dos indivíduos seropositivos são mulheres em idade fértil, o que equivale a 80% de seropositivas no mundo (1). De facto, cerca de 1 milhão de gravidezes são afectadas pela co-infecção por ano nesta região, pois são infecções que condicionam gravemente a saúde da mãe e do feto (33).

Estima-se que o impacto epidemiológico é maior quando a prevalência de uma das infecções, HIV ou malária, é muito superior à outra ou vice-versa (34). No entanto, quando a prevalência de ambas é muito elevada ou muito baixa, o impacto epidemiológico da interacção será mínimo (35). A malária é mais prevalente nas áreas rurais, com predominância nas grávidas e crianças, enquanto que a taxa de HIV é geralmente mais alta nas áreas urbanas e mais usual entre os adultos jovens (36). Os factores que influenciam essa co-infecção são os seguintes: 1) Pobreza, ambas são comuns nas populações mais desafortunadas; 2) Imunidade, um factor importante relativamente a transmissão da malária; 3) Idade e sexo; 4) Processos de transmissão; 5) Grupos de maior risco, como é o caso de destinatários de transfusão de sangue, toxicodependentes, trabalhadores de sexo e refugiados, os quais podem facilitar a transmissão de HIV nas zonas endémicas de malária (32). Essa persistência de co-morbididades reflecte a falta de educação, nutrição, informação, prevenção (preservativos, mosquiteiros) e medicamentos eficazes. Reduz também a eficácia de anti-

maláricos e ART e a co-administração pode aumentar o risco de toxicidade relacionada medicamentosa (5).

A co-infecção aumenta os risco de morte neonatal, parto prematuro, baixo peso de nascimento, limitação do crescimento fetal e morte materna, perinatal e infantil (37). Além disso, é provável de provocar uma maior biodiversidade em ambas as espécies (35).

### 13.1 Interacção HIV-Malária

A interacção entre HIV e malária é bidireccional e sinérgica (32). Ambas as infecções agravam os sintomas um do outro e potenciam as dificuldades no diagnóstico e terapêutica. Por exemplo, a malária é muitas vezes tratada com transfusões de sangue, o que faz com que o risco de transmissão de HIV por essa via (sangue contaminado) fica aumentado. A infecção por malária é mais frequente e mais severa em seropositivos para HIV porque, estes são indivíduos com o sistema imunitário alterado logo, são mais propensos à infecção. E, uma vez que há uma diminuição no controlo da parasitémia, esta demora mais tempo a ser eliminada (38). No entanto, a infecção por malária tem a capacidade de aumentar temporariamente a carga viral nesses indivíduos, aumentando o risco de progredir para a fase de SIDA (5). Por outro lado, o HIV pode levar a um aumento da susceptibilidade a outras infecções em indivíduos com a malária ou reduzir a eficácia preventiva e terapêutica dos anti-maláricos, dado que ambos são dependentes da resposta imunitária do hospedeiro.

No início dos anos 2000, o impacto clínico da co-infecção parecia estar sujeito à dinâmica da transmissão da malária e ao grau de imunossupressão associada à infecção por HIV. Os indivíduos infectados com HIV que não adquiriram imunidade contra a malária apresentam um agravamento acentuado nas manifestações clínicas de malária, em contraste com aqueles com imunidade naturalmente adquirida que somente apresentam um agravamento moderado (18). Note-se que a prevalência de HIV em casos de malária é maior do que casos de malária em indivíduos infectados com HIV (39).

Segundo relatórios mais recentes, o HIV está associado à mortalidade relacionada com a malária, à maior prevalência de anemia grave e densidade parasitária, à desnutrição e infecção bacteriana invasiva (5). Num estudo realizado por Berg A. et al., em Maputo, observaram que os indivíduos co-infectados tiveram significativamente mais distúrbios respiratórios e hemorrágicos, hipoglicemia, insuficiência hepática e renal e, elevada parasitémia de malária, em comparação com doentes apenas com malária. Vários estudos



sugeriram que não existe uma entidade clínica específica típica de co-infecção destas duas patologias. Em vez disso, podem existir diferentes indicadores de gravidade da doença (40).

A carga viral de HIV (expressa em cópias de RNA/mL) e a contagem de células T CD4<sup>+</sup> (expressa em número de células/ $\mu$ L) são as características do diagnóstico e monitorização dos adultos infectados por HIV e também funcionam como factores essenciais na determinação dos riscos de transmissão vertical do próprio vírus. Ambas demonstraram ser afectadas pela infecção por *P. falciparum*. Na pesquisa realizada pela equipa de Mwapasa V. et al., confirmou-se que há de facto um aumento na carga viral do HIV durante um episódio de parasiténia de *P. Falciparum* (41).

O ciclo de vida do HIV está intimamente relacionado com o grau de activação das células imunitárias que suportam a replicação viral. Por outro lado, a infecção por malária está associada à intensa activação das células CD4<sup>+</sup> e à *up regulation* das citocinas pró-inflamatórias, proporcionando o microambiente ideal para a propagação do vírus e para a sua replicação rápida (35). Adultos seropositivos apresentam uma maior densidade de parasiténia associada à imunossupressão, que acompanha a infecção pelo HIV (1).

Como já foi mencionado, acredita-se que a infecção por *P. falciparum* leva a um agravamento do estado infeccioso do HIV. Numa estimulação *in vitro* utilizando células mononucleares de um indivíduo infectado, observou-se que os antígenos de *P. falciparum* levavam a reactivação, replicação e libertação dos viriões de HIV. Aumentavam ainda a produção de TNF- $\alpha$  e induziam “up regulation” de CCR5, factores que facilitam a replicação e a invasão celular. Resultando um aumento de replicação nas células T activadas e nos monócitos (42).

Um outro ponto de interacção interessante entre estes dois agentes é a diminuição da contagem das células T CD4<sup>+</sup>. Foi observado, num estudo feito na Zâmbia, que o decréscimo das células induzido pela malária era reversível com tratamento de anti-maláricos, quer em seropositivos, quer em seronegativos com malária não complicada (43). Contudo, em indivíduos seropositivos já com uma contagem baixa de CD4<sup>+</sup>, (inferior a 300 células/ $\mu$ L) o tratamento da malária instigou a recuperação das mesmas. De acordo com um outro estudo realizado por Mermin J. et al. em Uganda, sugeriram que episódios repetidos de *P. falciparum* estavam associados a um declínio mais rápido das células CD4<sup>+</sup> e que os indivíduos co-infectados, com diversos episódios de malária, apresentavam um decréscimo adicional de mais de 40 células/ $\mu$ L por ano, do que aqueles que só apresentavam infecção com HIV (44). Uma vez que os episódios recorrentes de malária são muito comuns em áreas

endêmicas, as infecções frequentes por *P. falciparum* podem levar ao aumento da carga viral e à maior diminuição de células T CD4<sup>+</sup> (figura 13-1) (45).

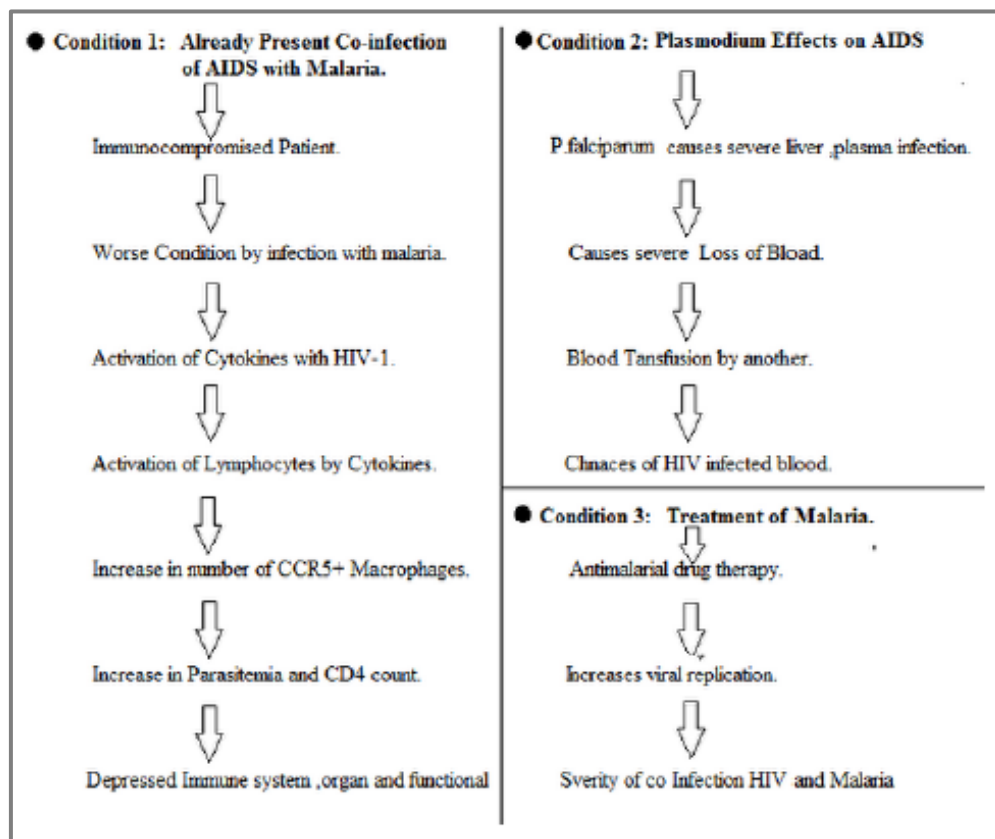


Figura 13-1 – Impacto da co-infecção HIV-Malária.

Adaptado de (46)

No caso das mulheres grávidas seropositivas, observa-se que essas têm parasitêmias mais frequentes e com maior densidade, quando comparadas com as mulheres grávidas seronegativas para HIV (47). Da mesma forma, a anemia e morte maternas são mais comuns em mulheres co-infectadas do que em mulheres com uma única infecção. Salienta-se ainda que a maioria dos estudos denotam uma maior ocorrência de malária placentária, observando-se uma maior diferença na co-infecção entre seropositivas e seronegativas após a terceira gravidez (38). Segundo o estudo de Houmsou RS et al. foi revelado que no primeiro trimestre de gravidez (4-12 semanas), as mulheres seropositivas são um factor de risco associado à predisposição a malária e, estão 3 vezes mais expostas do que grávidas em outras idades gestacionais (tabela 13-1) (12).

Qualquer mulher, que tenha tido uma ou múltiplas gravidezes, todas estão sujeitas ao mesmo risco de serem infectadas por malária. A explicação correlaciona-se com o modo como o HIV afecta as células de memória, que são responsáveis pela aquisição da imunidade anti-malárica na gravidez e, portanto, predispõe uma igualdade de risco (48).

Tabela 13-1 – Consequências de malária e HIV na mãe e nas crianças. Adaptado de (46)

<b>Mãe</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aumento da carga de viral.</li> <li>2. Aumento da transmissão vertical do HIV</li> <li>3. O peso ao nascer é diminuído de lactentes de mães co-infectadas</li> </ol>
<b>Crianças</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A transfusão de sanguínea aumenta a transmissão do HIV.</li> <li>2. Carga viral persistente e muito elevada.</li> <li>3. Possibilidade de aumento da progressão do HIV.</li> <li>4. Aumento da possibilidade de morte rápida do aumento de crianças seropositivas</li> </ol>
<b>Adolescentes</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Possibilidade de aumento da carga viral.</li> <li>2. Possibilidade de grande aceleração da progressão da doença.</li> </ol>

Em crianças, a situação é mais complicada: dados de estudos publicados indicam uma maior taxa e densidade de parasitas, devido ao seu estado imunocomprometido, aumentando com a sua gravidade (36).

Em comparação com crianças seronegativas, as que estão infectadas por HIV têm uma maior prevalência e gravidade na anemia, estão propensos à evolução para coma e hipoglicemia e, requerem um maior número de transfusões e hospitalizações (figura 13-2) (38).

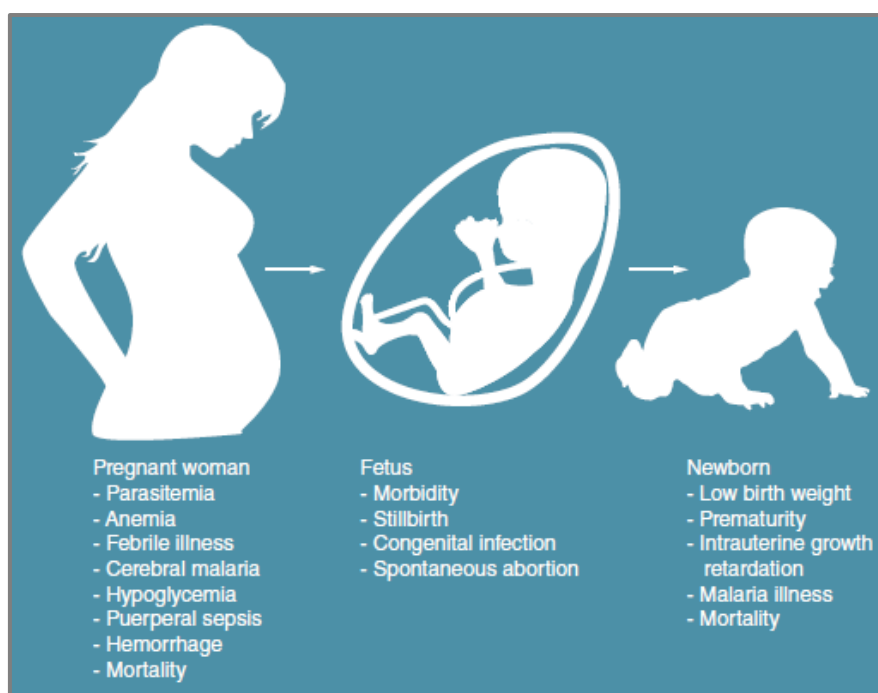


Figura 13-2 – Consequências adversas da malária ao longo da gravidez.

Adaptado de (16)

## 13.2 Infecção congénita

A malária congénita é geralmente definida como a presença de formas assexuadas de *Plasmodium falciparum* no sangue periférico do recém-nascido nos primeiros 7 dias de vida ou no sangue do cordão umbilical (49). A placenta, em particular, é altamente susceptível à infecção e os parasitas ficam sequestrados em espaços vasculares, resultando em inflamação local (50).

Como anteriormente referido, as gravidezes das regiões endémicas de malária estão associadas a uma elevada frequência e densidade de parasitémia de *P. falciparum*, com altas taxas de morbilidade materna, nas quais se incluem a febre e anemia grave, aborto e malária placentária. Embora a infecção por *P. falciparum* na gravidez seja geralmente assintomática, muitas vezes contribui para resultados perinatais adversos com alto risco de morte infantil, particularmente em áreas onde a endemia da malária é baixa (3).

Nas crianças nascidas de mães seropositivas e cuja carga viral é indetectável, a WHO recomenda amamentação exclusiva até os 6 meses de idade e de seguida deve ser associada com alimentos complementares até 12 meses de vida. Num estudo prospectivo realizado em Uganda demonstrou que com a administração diária da profilaxia de CTX em mães seropositivas e seus filhos, observou-se um risco significativamente diminuído de malária no aleitamento, nomeadamente em crianças com 6-15 meses de idade (38).

O estudo de van Eijk AM et al. concluiu que o risco adicional de malária devido ao HIV aumentava com o número de gravidez. Ou seja, mães seropositivas no seu 3º trimestre, entre as que estavam na sua primeira gravidez havia um aumento de risco de 34.6%, 41.5% para as que estavam na segunda gravidez e 50.7% para seropositivas com 3 ou mais gravidezes (51). Não obstante, num estudo efectuado pelos autores Kalyesubula I. et al., não foi possível demonstrar a relação do aumento de casos de malária entre crianças seropositivas, o que levou a acreditar que quando infectadas com HIV, em termos de parasitémia, crianças já na adolescência, podem ter manifestações clínicas, tal como os adultos. (1).

Naniche D. et al. sugeriram que raramente ocorre a transmissão transplacentária do *Plasmodium* sp originando malária congénita. Não obstante, a taxa de transmissão tem vindo a aumentar em muitas zonas da região Subsariana. No entanto, a malária congénita contribui para o parto prematuro, anemia infantil e mortalidade neonatal, com possibilidade de afectar fortemente a susceptibilidade à malária na infância, influenciando o desenvolvimento da imunidade anti-malárica no útero (49). Estudos efectuados no Quénia, claramente

demonstraram que os parasitas identificados no sangue do cordão umbilical têm origem através da via pré-natal, pela transmissão transplacentária de eritrócitos infectados e, como já referido, grávidas inexperientes com malária placentária estão em maior risco de infecção congénita. Em virtude dos factos mencionados e da alta taxa de transmissão transplacentária os autores sugerem que a barreira placentária não é muito eficaz quando infectada com *Plasmodium* sp (33). Foi comprovado igualmente que as células do sangue do cordão umbilical são mais susceptíveis à replicação do HIV quando expostas a malária (42).

### 13.2.1 Malária placentária

A malária placentária ocorre quando estirpes particulares de *P. falciparum*, que produzem antígenos variantes superfície (VSA) infectam os glóbulos vermelhos, com afinidade para os receptores expressos na superfície das células placentárias, nomeadamente o sulfato de condroitina A (CSA). Essas variantes causam exclusivamente manifestações clínicas em mulheres grávidas, por isso, as que estão na sua primeira gravidez têm geralmente maior risco de infecção devido à falta da exposição prévia. Nas próximas gravidezes, as mulheres desenvolvem gradualmente a imunidade, logo, o risco da malária placentária diminui (52).

Um estudo comparativo entre mulheres seropositivas e seronegativas, indicou que a infecção por HIV aumentava o risco de malária placentária (53). Ademais, recém-nascidos de mães com HIV tinham uma maior percentagem de parasitémia (5), e, um lactente de uma mãe co-infectada é 4.5 vezes mais provável de falecer no período pós-neonatal do que um nascido de uma mãe apenas com malária placentária (1). De acordo com o estudo realizado na República Democrática do Congo por Landis e seus colegas, a associação de três ou mais infecções aumenta o risco de atraso de crescimento intra-uterino (54).

As características clínicas adversas mais comuns, em 80% dos casos perinatais associados a malária placentária são: febre, anemia e esplenomegalia. Também podem ser incluídos os seguintes sinais e sintomas observados: hepatomegalia, icterícia, regurgitação, fezes soltas, alimentação fraca e, ocasionalmente, sonolência, inquietação e cianose.

Em relação a áreas de elevado nível endémico, demonstrou-se que os recém-nascidos raramente adoecem com a malária devido à presença de anticorpos maternos (imunoglobulinas da classe G) e elevada percentagem de hemoglobina fetal (33).

No caso do parasita ser identificado na placenta, influenciadas pela co-infecção, a proporção dos casos também varia com o aumento do número de gravidezes que a mulher teve, sendo 21.3% durante a primeira, 41.2% na segunda e 58.2% na terceira ou mais (55).

A malária placentária está associada a um risco aumentado de infecção do parasita no sangue do cordão umbilical, reforçando o conceito de transmissão vertical de *P. falciparum* através de microtransfusões entre sangue placentário e células de circulação fetal, bem como a penetração directa do parasita através das vilosidades coriônicas (figura 13-3) (49).

Embora existam dúvidas acerca do efeito claro da placenta parasitada no parto prematuro, esses tecidos transportam frequentemente anticorpos, citocinas e macrófagos, que são indicativos de uma resposta imunológica activa, na qual pode estimular o parto precoce (56).

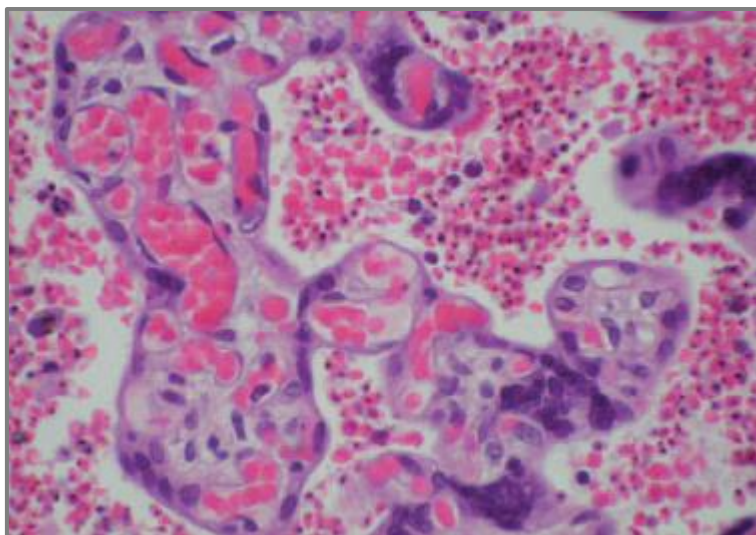


Figura 13-3 – Infecção *P. falciparum* na placenta. Eritrócitos maternos parasitados.

Adaptado de (57)

### 13.2.2 Transmissão vertical

O aumento da prevalência de infecção por HIV e o acesso a programas que impedem a transmissão vertical implicam que, em África, um grande número de recém-nascidos de mães seropositivas, já não nascem infectados com HIV. Essas crianças apresentam maior taxa de morbilidade e de mortalidade nos seus primeiros anos de vida, com a gravidade dependente do quão avançada apresenta a infecção da mãe, em comparação com aquelas nascidas de mulheres não infectadas (18).

Os factores de risco descritos como independentes da transmissão vertical foram: anemia, malnutrição, baixa contagem de células CD4<sup>+</sup> e carga viral de RNA maternal. Além destes, as infecções comuns presentes em África Subsariana (sífilis ou infecções helmínticas) e mães imunocomprometidas pela co-infecção com alterações na resposta imunológica protectora (maior densidade parasitária) (58) também foram indicados como responsáveis do acréscimo da transmissão vertical (18). Visto que a carga viral materna é um factor de risco reconhecido para a transmissão vertical, um aumento induzido na replicação do HIV pela malária pode aumentar o risco do mesmo (31).

Sem qualquer intervenção, cerca de 30% - 45% das grávidas infectadas com HIV transmitem o vírus através ao feto, dos quais 15% a 30% são intrauterinos ou intraparto (59). Embora os fármacos anti-retrovirais (ARV) tenham sido distribuídos gratuitamente nos anos mais recentes através de serviços de saúde pública, o seu acesso é frequentemente limitado e demorado, levando assim a uma proporção significativa de transmissão vertical do HIV. Desde 2013 que a WHO recomenda a administração de ARVs a mulheres grávidas ao longo da sua vida, independentemente do seu estado imunológico, conseguindo-se assim uma provável maior redução nas taxas de transmissões verticais (60).

As mulheres grávidas, devem realizar o testes de diagnóstico durante o período pré-natal, uma vez que é o primeiro passo para a prevenção da transmissão do HIV de mãe para filho e, ter acesso a ARTs ao longo da vida. Incentivar mais mulheres para serem testadas e ficarem conscientes do seu estado serológico para esta infecção é crucial para melhorar a saúde materna (61).

Em 2015, Cuba foi validada pela WHO como o 1º país a “eliminar” a transmissão vertical do HIV (62). E no ano a seguir, Tailândia, Belarus e Arménia seguiram os seus passos. Estas conquistas marcam um enorme progresso para a saúde pública global e também foi um passo importante para uma futura geração livre de SIDA (63).

### **13.2.3 Impacto da malária na transmissão vertical**

Foi avaliada a relação entre a malária placentária e a sua carga viral num estudo feito em Malawi por Mwapasa V. et al.. Estes autores publicaram que, existe um acréscimo duplo nas concentrações placentárias de HIV associada ao paludismo,

com um maior aumento entre mulheres com maior densidade placentária (64). Independentemente da carga viral, os desequilíbrios das citocinas inflamatórias desencadeadas pela infecção por malária placentária também foram sugeridos como factores que favorecem a transmissão vertical. Em mulheres seropositivas imunocomprometidas estas alterações provocam: uma diminuição da produção de interferão gama (IFN- $\gamma$ ), uma citocina importante na resposta anti-malárica e um aumento da expressão de TNF- $\alpha$  e aumento da expressão de CCR5 em macrófagos placentários, levando a uma maior transmissão do HIV de mãe para criança. Por outro lado, a malária placentária em mulheres seropositivas imunocompetentes induz um aumento da produção de quimiocinas importantes para a inibição da entrada do HIV (MIP-1 $\alpha$ , RANTES) (58).

Contudo, os estudos neste aspecto não foram consistentes. Brahmbhatt H. et al. examinaram os efeitos da malária placentária na transmissão vertical na Uganda e encontraram um risco relativo aumentado de 2.9% (65). Entretanto, estudos subsequentes apresentados por Inion I. et al. (66) e Ayisi J. et al. (59) no Quênia, não encontraram evidências em relação ao efeito da malária placentária na transmissão perinatal do HIV. A possível explicação para as diferenças retratadas nesses estudos poderá ser as variações nas técnicas na determinação e as respectivas sensibilidades.

#### 13.2.4 Pós-parto

No estudo de Kakai R. et al. obtiveram a prevalência de malária entre seropositivas e seronegativas no período pós-natal de 30% e 8.3% respectivamente. Esses resultados sugerem que o aumento da prevalência durante este período pode ser provavelmente devido a um efeito colateral da imunossupressão relacionada à gravidez, visto que os factores que protegem as mulheres contra a malária após o parto podem levar algum tempo para normalizar (67).

#### 13.2.5 Outras complicações

Crianças nascidas de mães seropositivas podem estar predispostas a complicações hematológicas quando infectadas com *Plasmodium falciparum* (1). Neste momento o mecanismo para tal ainda é desconhecido, podendo variar desde desenvolvimento hematológico e/ou imunológico comprometido, como por exemplo,



devido: à exposição à infecção por HIV no útero, à redução na transferência de anticorpos anti-maláricos da mãe para o feto, à falta de cuidados pré-natais por parte das mães seropositivas, ao aumento de exposição a outras infecções para além do HIV, como a tuberculose e, exposição prolongada aos ARVs. É necessário que se realize uma investigação mais profunda por forma a confirmar essas possibilidades, ainda numa fase de estudos/dados precoces (18).

### 13.3 Anemia

A anemia, segundo a definição da WHO, é o estado de saúde (ou falta dela) que leva a uma concentração de hemoglobina  $\leq 11$  g/dL. Estes valores afectam quase metade de todas as grávidas a nível global, 52% nos países em desenvolvimento e 23% nos desenvolvidos (68).

Tanto a malária como o HIV podem causar anemia, por si só. Em relação ao *Plasmodium* sp no ser humano, as células alvo são os glóbulos vermelhos. A malária causa anemia através do aumento da destruição de glóbulos vermelhos, quer infectados quer não infectados. De acordo com um estudo feito na Tanzânia, os indivíduos infectados com o parasita foram mais predispostos a obter anemia, cerca de 10.4 vezes, e do mesmo modo, mulheres que tiveram pelo menos um episódio de malária durante a gravidez, tinham uma probabilidade de 1.8 vezes mais de ter anemia (48). Essa continua a ser uma das razões da constante transfusão de sangue nos países da África Subsariana (39), afectando assim, indirectamente, o risco de transmissão do HIV (36).

A anemia afecta um elevado número de grávidas a nível mundial. Durante a gravidez, as mulheres carecem de macro e micronutrientes suficientes no segundo e terceiro trimestres e, na ausência de suplementação de ferro, ácido fólico e vitamina B12, os níveis de hemoglobina materna diminuem progressivamente ao longo dos 9 meses. Na África Subsariana, algumas futuras mães enfrentam as consequências complicadas proveniente da malnutrição, bem como outras deficiências de micronutrientes devido ao baixo nível socioeconómico (69).

Os resultados obtidos num estudo de Naing C. et al., demonstraram uma taxa mais elevada de mulheres seropositivas que na sua primeira gravidez resolveram a infecção por malária, do que aquelas que já tiveram múltiplas gravidezes, sugerindo assim, uma alteração no reconhecimento imunológico como consequência da infecção pelo HIV. Dado o exposto,

nas regiões endémicas de malária, a anemia pode ser mais pronunciada em mulheres co-infectadas que já tiveram mais de uma gravidez (39).

A fisiopatologia da anemia associada a malária é multifactorial: a falta de conhecimento, iliteracia, pobreza e a pré-disposição do sexo feminino parecem ser parcialmente responsáveis (70). Os mecanismos mais prováveis para que tais valores de hemoglobina sejam tão baixos podem ser: 1) hemólise ou destruição directa de eritrócitos parasitados; 2) respostas imunológicas específicas/inespecíficas, encurtando o período de vida dos glóbulos vermelhos; 3) produção de hemácias inespecíficas e irregulares, que comprometem a eritropoiese, inibe a libertação de reticulócitos e destrói as células vermelhas imaturas durante a maturação na medula óssea; e 4) hiperesplenismo associado a uma redução das células sanguíneas, provocando não só anemia mas também trombocitopenia e leucopenia (33). Por outro lado, em relação às grávidas, o mecanismo pode estar associado à concentração de ferro na gravidez, que por sua vez é afectado pela presença de *P. falciparum* através de: 1) redução da absorção intestinal; 2) retenção de ferro no interior do pigmento malárico (hemozoína); 3) consumo de ferro pelo próprio metabolismo; 4) libertação do ferro na circulação durante hemólise intravascular; e 5) estimulação de reserva no corpo.

Como consequência, durante a gravidez, as anemias graves podem aumentar o risco de insuficiência cardíaca devido a alterações circulatórias. Para além disso, durante o parto, as mulheres com anemia grave não são capazes de suportar perdas moderadas de sangue, logo, naturalmente, correm um maior risco de necessitar de fazer uma transfusão de sangue durante esse período (13). De igual modo, a anemia severa fetal tem sido associada a um aumento de risco da morte neonatal. Resultados estes que indicam a necessidade inadiável de prevenir e tratar a anemia, tão cedo quando possível na gravidez, com especial ênfase nas mulheres seropositivas para HIV (60).

A anemia severa fetal tem sido associada a um aumento de risco da morte neonatal. Resultados estes que indicam a necessidade inadiável de prevenir e tratar a anemia tão cedo quando possível na gravidez com especial ênfase nas mulheres seropositivas (60).

## 13.4 Diagnóstico

Nos últimos 5 anos foi relatado um acréscimo de 77% na realização de testes de diagnóstico em crianças e cinco vezes mais no tratamento preventivo de malária para gestantes. Além disso, entre todas as populações de risco de contraírem malária, o uso de

mosquiteiros tratados com permetrina duplicou tendo em conta as recomendações da WHO (10).

É fundamental melhorar a capacidade de diagnosticar bem e atempadamente, particularmente nos casos de anemia em grávidas seropositivas, onde ambas as infecções são prevalentes, uma vez que este é um grupo populacional de alto risco, podendo levar (nestas mulheres) ao suprimento da eritropoiese, agravado por infecções oportunistas, pela própria infecção por HIV e ainda pela utilização dos fármacos utilizados na ART (como por exemplo a zidovudina) (71). Ademais, é essencial o aperfeiçoamento da prática da colheita das amostras biológicas e realizar testes cada vez mais sensíveis, para contribuir para o contínuo esforço de reduzir o risco de malária e da anemia associada, com o objectivo de evitar transfusões desnecessárias, obtendo desta forma transfusões mais adequadas e mais seguras nesta região do planeta (36).

Um diagnóstico tardio pode limitar o uso diário de co-trimoxazol (CTX) para a profilaxia da malária. As mulheres que não são diagnosticadas com HIV antes da sua primeira visita pré-natal podem não apresentar cuidados para o vírus até o final da gravidez. Se o CTX não for iniciado até o terceiro trimestre, a anemia materna relacionada à malária e o retardamento do crescimento fetal já podem ter se desenvolvido. O diagnóstico precoce da infecção por HIV durante a gravidez pode proporcionar a oportunidade de prevenir a transmissão vertical (e horizontal) e fornecer o tratamento apropriado das enfermidades maternas relacionadas ao HIV (72).

O *Plasmodium* sp encontra-se sequestrado na placenta, dificultando a precisão do diagnóstico durante a gravidez. Assim, as várias abordagens de diagnóstico para a malária na gravidez incluem: 1) exame microscópico de gota espessa ou de esfregaço de sangue com corante de *Giemsa* ou microscopia de fluorescência; 2) reacção Ag-Ac (testes imunocromatográficos / “kits” de diagnóstico rápido); 3) técnicas moleculares (reacção em cadeia da polimerase - PCR); e 4) exame histopatológico da placenta (Tabela 13-2).

- **Microscopia óptica com esfregaço de sangue:** considerada como padrão-ouro para a confirmação de malária em não grávidas, tem alta sensibilidade e especificidade, podendo diferenciar entre espécies diferentes de paludismo. Contudo, a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico dependem não só do instrumento em si, mas também das habilidades dos técnicos, que devem identificar com precisão as formas assexuadas, diferenciar as diferentes espécies de *Plasmodium*, identificar os gametócitos, determinar

a densidade dos parasitas, realizar contagens diferenciais básicas e identificar outros (possíveis) parasitas no sangue. É um método que requer muita experiência na observação das estruturas, porém inadequado em áreas de recursos limitados, nomeadamente com pouca ou nenhuma electricidade. A parasitémia periférica detectada pode desprezar a malária placentária em áreas endémicas, uma vez que a percentagem do parasita no sangue periférico costuma ser baixo, enquanto a placenta tem uma percentagem muito superior.

- **Testes de diagnóstico rápidos e imunocromatográficos:** são as alternativas mais viáveis à microscopia em zonas de recursos limitado. São simples, rápidos e podem ser usados em qualquer lugar sem a necessidade de instalações de laboratórios, água corrente ou de electricidade. Têm como objectivo a detecção de antígenos específicos para *P. Falciparum*: o HRP-2 e lactato desidrogenase plasmodial. Por outro lado, existem “kits rápidos” de diagnóstico que não permitem quantificar com precisão o *P. falciparum* detectado e, não são um parâmetro ideal para avaliar a resposta imunitária já que os antígenos podem persistir na corrente sanguínea durante algum tempo após o tratamento. Tal como na microscopia, esta técnica poderá dar falsos negativos, podendo não detectar malária placentária em grávidas.
- **Biologia molecular:** a técnica de PCR aumenta significativamente a sensibilidade do diagnóstico antes do parto. Esses ensaios quantitativos de PCR em tempo real podem monitorizar a amplificação de genes específicos de parasitas e fornecer informações sobre a extensão da parasitémia. Em menos de uma hora, são capazes de detectar parasitas em um sub-microscópico mantendo assim uma forte correlação na monitorização da terapêutica. Infelizmente é um método muito dispendioso e requer infra-estruturas adequadas, impedindo assim o seu aproveitamento na maioria dos laboratórios de países endémicos, como referido anteriormente, de poucos recursos.
- **Estudo histopatológico da placenta:** é o meio de diagnóstico mais sensível do que a microscopia e teste de diagnóstico rápido na gravidez. Esta técnica permite detectar a infecção parasitária quer antes, quer presente durante a gravidez. Entretanto, há que considerar o grau de inflamação: tanto a inflamação placentária quanto a pigmentação malárica não só são factores marcantes de consequências materna e fetal obtidas da

infecção por malária durante a gravidez, mas também são indicadores importantes da eficácia da intervenção do tratamento anti-malárico durante o período de gestação. Apesar de necessitar de um histopatologista experiente ser uma das desvantagens do método, a grande limitação desta técnica é a placenta só estar totalmente disponível após o parto (16).

Tabela 13-2 – Métodos de diagnóstico de malária e sua aplicabilidade na saúde materna. Adaptado de (16)

Método	Deteção	Sensibilidade e Especificidade	Características
<b>Microscópico</b>	Corante de Giemsa	depende na qualidade do material e da habilidade do técnico	Obtenção de resultados demorado
	Esfregaço de sangue fino e grosso (gota espessa)	O limite de deteção pode não ser adequado para diagnosticar a malária durante a gravidez, dado que a percentagem de parasitas é baixo no sangue periférico, mas alto na placenta	Baixo custo Requer electricidade Consegue quantificar a parasitémia (padrão-ouro) Consegue monitorar a resposta ao tratamento (padrão-ouro)
<b>Reacção Ag-Ac</b>	“Kits” de diagnóstico rápido, teste imunocromatográfico baseado nos Ags específicos da espécie <i>Plasmodium</i> como o HRP-2	Moderado O limite de deteção pode não ser adequado para diagnosticar a malária durante a gravidez, pois a percentagem de parasitas é baixo no sangue periférico, enquanto alto na placenta	Variável na sensibilidade e especificidade Rápido, simples Baixo preço, não requer electricidade Cada vez mais rentável à medida que os anti-maláricos mais caros são adoptados como terapêutica de primeira linha Não é possível quantificar a parasitémia Não é adequado para monitorizar a resposta ao tratamento
<b>Biologia molecular (PCR)</b>	PCR em tempo real - Amplificação semi-quantitativa específica do gene de <i>Plasmodium</i>	Elevado Adequado para a deteção da malária durante a gravidez, possui um limite de deteção mais abrangente	Especialização técnica exigida e alto custo Requer pessoal qualificado e infra-estrutura Diagnóstico de “point-of-care”
<b>Histopatologia da placenta</b>	Determinação patohistológica de inflamação placentária e pigmentação	Elevado (depende da habilidade) Consegue diagnosticar com precisão a malária na gravidez, mas só pode ser realizada pós-parto	Sensibilidade e especificidade dependem de patologistas qualificados

## 13.5 Imunologia

Durante a gravidez, o sistema imunológico materno sofre mudanças com o intuito de proteger a placenta e o crescimento do feto. Como esperado, as respostas celulares aos antígenos de *P. falciparum* estão comprometidas nesta altura (3). A primeira e a segunda gravidez são mulheres que correm o maior risco de serem infectadas porque a imunidade específica a malária é apenas adquirida após a terceira gravidez (38). Além disso a idade também é um factor de acordo com os estudos feitos em Camarões e Nigéria, onde mães com menos de 20 anos tinham o triplo de risco de se infectarem (73).

As infecções por HIV são prováveis de reduzir o impacto da imunidade adaptativa contra a malária e causar infecções prolongadas e com maior intensidade, particularmente em indivíduos já imunocomprometido. Também foi demonstrado que uma infecção já existente de HIV reduz a eficácia de respostas protetoras contra *P. falciparum*. Os dados do estudo de Brolin K. et al. indicam que a infecção pelo vírus prejudica mais a afinidade dos anticorpos em mulheres na sua primeira gravidez do que as que já têm experiência (74).

Os antígenos maláricos e os pigmentos libertados durante a ruptura dos glóbulos vermelhos estimulam citocinas que podem activar a replicação do HIV. Contudo, outros relatórios mostraram que os pigmentos da malária podem inibir o HIV, por exemplo, o processamento de heme por *P. falciparum* liberta um pigmento, a hemozoína que é absorvido por macrófagos e interfere na replicação do HIV (5). Por outro lado, o factor de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), uma proteína de sinalização celular ou citocina libertada em resposta à activação imunológica anti-malárica, está associado também no aumento da replicação do HIV. Se bem que investigadores em Malawi descobriram que durante o tratamento de malária com SP, os níveis sanguíneos de TNF- $\alpha$  e HIV diminuíram (64). Isso aponta para a sugestão de que a supressão da infecção por malária pode resultar em uma carga viral reduzida do HIV (67).

Estudos imunológicos realizados no contexto de tratamento preventivo intermitente – IPT, observaram que com o seu efeito protector, a redução na exposição à malária pode ter um maior efeito sobre as respostas de anticorpos anti-maláricos de mulheres HIV positivas, possivelmente porque a imunidade materna é prejudicada pela infecção viral (75).

Até à data, poucos estudos investigaram o efeito do estado nutricional sobre a resposta imunitária à malária. Em Papua-Nova Guiné, houve redução na resposta por parte dos anticorpos em relação aos antígenos da *P. falciparum*, mais concretamente, 2 dos 9 antígenos desse parasita, em crianças com baixo índice de massa corporal (1-10anos). Daí,

sugere-se que, se a desnutrição crónica diminui anticorpos contra a malária, logo a população mais afectadas são as crianças com crescimento atrofiado que frequentam a creche (76).

Ambas respostas imunológicas são conhecidas por terem funções protectoras contra a infecção por malária. Infelizmente, durante a infecção por HIV esses compartimentos são alterados profundamente.

### 13.5.1 Resposta humoral

A resposta humoral tem importância crítica para a imunidade relativa à estrutura na fase sanguínea (merozoíto) de *P. falciparum*. Os anticorpos específicos medeiam funções anti-parasitárias fundamentais, incluindo a inibição da citoadesão, a inibição da invasão de eritrócitos, a opsonização para a eliminação fagocítica, a citotoxicidade dependente de anticorpos e a inibição celular. Os antígenos reconhecidos são os de membrana apical 1 (AMA-1) e os das proteínas da superfície de merozoíto (MSPs). Esses antígenos estão envolvidos na invasão de eritrócitos e são importantes concorrentes à vacina. Os antígenos variantes superfície (VSAs) são alvos importantes da imunidade protetora, mas também são responsáveis pela evasão do parasita do sistema imunitário. Num estudo efectuado na Zâmbia por Van Geertruyden J.P. et al., a infecção por HIV foi associada a baixos níveis de anticorpos de AMA-1 e, em relação ao título de anticorpos para os três antígenos (merozoítos: AMA-1, MSP2 3D7 e MSP2 FC27) os adultos infectados mostraram uma probabilidade duas vezes inferior (77).

Portanto, a infecção por *Plasmodium falciparum* induz a expressão de VSAs na superfície de glóbulos vermelhos. Esses VSAs parecem ser os principais alvos da imunidade do hospedeiro. Adultos em áreas onde a malária é endémica, como já foi referido, são geralmente parecem já estar, de certa forma, imunes à infecção por *P. falciparum*, sendo essa imunidade (anticorpos contra VSAs) associada à aquisição no início da infância. As grávidas, especialmente as inexperientes, apresentam episódios mais frequentes e de maior percentagem de parasitémia uma vez que os glóbulos vermelhos infectados podem estar sequestrados na placenta e essas hemácias infectadas expressam VSAs únicos, específicos para a gravidez, aos quais essas mães não possuem imunidade (78). Assim sendo, as grávidas desenvolvem mecanismos dependentes à exposição à malária para minimizar o impacto adverso das infecções por *P. falciparum*. Esta exposição pode aumentar a capacidade de

resistir ao crescimento de *P. falciparum* durante o período de gestação (79). O mesmo acontece quando infectadas por HIV: o vírus compromete a imunidade específica e essa lateração foi observada em mulheres com baixa contagem de CD4<sup>+</sup> e elevadas cargas virais. Este comprometimento (imunidade humoral com as VSAs) pode contribuir para o aumento da susceptibilidade das grávidas seropositivas à infecção por malária (tabela13-3) (78).

Dois estudos têm documentado comprometimento parcial da resposta imunitária humoral à malária em grávidas seropositivas. Ayisi J. et al. relataram diminuição do predomínio e concentração de anticorpos contra a proteína circunsporozoíta (CSP) do estadio pré-eritrocítico, que impede os esporozoítos de invadirem células do fígado. Uma disposição similar foi observada também em relação aos anticorpos contra o EBA-175, um antigénio da fase sanguínea, envolvido na invasão parasitária de glóbulos vermelhos. Sabe-se que a infecção por HIV afecta as respostas dos anticorpos a alguns (mas não a todos) antigénios da malária (58).

A infecção por malária induz uma resposta humoral intensa e, estudos sobre os níveis séricos de IgM e IgG na gravidez mostraram resultados variados.

Num estudo feito em mulheres nigerianas, os níveis de IgG e IgM diminuíram progressivamente (80). Um segundo estudo abordou o impacto da infecção por HIV na produção de anticorpos contra os VSA responsáveis por bloquear a adesão do parasita ao CSA, que é um receptor de célula hospedeira para a adesão do parasita na placenta. Nesta pesquisa, as mulheres infectadas por HIV (com uma carga viral elevada) apresentaram diminuição da prevalência e concentração de anticorpos contra o VSA, e aqueles com baixa contagem de células T CD4<sup>+</sup> apresentaram maior comprometimento, independentemente do estado da infecção por malária (81). Este estudo é crucial porque o declínio associado ao HIV na resposta de anticorpos ao VSA poderia explicar parcialmente o aumento da susceptibilidade à infecção por malária em grávidas seropositivas e o baixo título de anticorpos anti-VSA pode afectar os mecanismos de protecção, influenciando negativamente no processo de eliminação do parasita. Em síntese, embora a infecção pelo vírus esteja associada à redução das respostas de anticorpos a alguns antigénios de *P. falciparum*, ela não causa uma supressão generalizada ou redução de respostas humorais em mulheres grávidas (81).

Pela observação dos aspectos analisados, pode-se esperar que as mulheres seropositivas tenham monócitos/macrófagos com uma capacidade diminuída para



destruir os parasitas bem como uma competência reduzida de apresentar antígenos levando a uma aquisição mais lenta de resposta humoral contra *P. falciparum* (18).

### 13.5.2 Resposta celular

A elevada activação das células T em indivíduos co-infectados pode piorar a resposta imunitária a ambas as infecções. As respostas fagocitárias, proliferativas e de citocinas Th1 estão reduzidas nas grávidas infectadas com HIV (tabela 13-3) (82). Em relação às células B, está definido que o HIV influencia negativamente os linfócitos B de memória, prejudicando a manutenção da produção de anticorpos (83), o que explica a falta de evidência de tal aumento ao longo das gravidezes entre as mulheres seropositivas (84).

As células de origem materna do espaço intervilloso da placenta [do inglês *Placental Intervillous Blood Mononuclear Cells* - IVBMC], são utilizadas em vários estudos. Estas produzem o IFN- $\gamma$  o qual é essencial no processo da activação de monócitos e macrófagos para a eliminação do parasita e, mostrou-se associado à protecção contra a malária placentária. No entanto, nas mulheres infectadas por HIV, independentemente do seu estado de infecção por malária, as IVBMCs produzem níveis significativamente mais baixos de IFN- $\gamma$  do que as mulheres seronegativas. Um estudo demonstrou que a produção de interleucina 12 (IL-12), que contribui para a regulação da síntese de IFN- $\gamma$ , estava diminuída em mulheres seropositivas mas o mesmo não aconteceu à IL-18 (outra citocina envolvida na regulação IFN-  $\gamma$ ) sugerindo que é um processo dependente de IL-12 nas grávidas (85), propondo assim outra explicação em relação ao aumento da susceptibilidade à malária placentária em mulheres infectadas com HIV (86). No entanto, na pesquisa feita por Ibitokou S. et al. observaram-se valores elevados de IFN- $\gamma$  durante o parto de mulheres infectadas que estavam a fazer terapêutica anti-retroviral - ART, concluíram que, além do impacto directo da ART na replicação do HIV, a indução da produção de IFN- $\gamma$  também contribui para reduzir a transmissão vertical.

No mesmo estudo mostraram que a presença de TNF- $\alpha$  no plasma estava associada a uma maior probabilidade de infecção no parto e, no caso da replicação do HIV durante a infecção por *P. Falciparum*, foi observada uma função mediadora pelo mesmo que, juntamente com a IL-8, demonstrou participar na transmissão transplacentária do vírus (87).

Foi descrito que a elevada percentagem de parasitémia está associada a níveis elevados de IL-10 na placenta e, que tende a ocorrer com maior frequência em mães inexperientes expostas à malária (88). A IL-10 desempenha um papel importante como imunorregulador durante a gravidez ao impedir respostas inflamatórias e, quando induzida por parasitas, pode contribuir na redução da carga viral do HIV pela sua supressão da actividade inflamatória, com possível efeito indireto adicional na replicação viral (87).

Como anteriormente mencionado, o HIV reduz consideravelmente a produção de IL-12 e IFN- $\gamma$ , e prejudica a produção de alguns anticorpos anti-maláricos, logo como consequência, há uma diminuição da capacidade de eliminar os glóbulos vermelhos parasitados da placenta. A infecção por HIV também resulta na destruição de células T de memória ao longo do desenvolvimento da infecção. Assim, é possível que a perda de protecção contra a malária durante a gravidez em seropositivas seja mediada pela perda dessas células específicas de antígenos de malária (58).

### 13.5.3 Na criança

As IgG maternos contra antígenos de *Plasmodium* transferidas para o feto e a primeira linha de defesa anti-malárica disponíveis no recém-nascido. Curiosamente, os níveis destas imunoglobulinas demonstraram ser diminuídas em crianças nascidas de mulheres seropositivas ou mulheres com malária placentária (89). Durante a gravidez, os anticorpos maternos são transferidos para o feto por um processo activo mediado pelos receptores Fc. Esta transferência minimiza as deficiências na produção de anticorpos no feto e fornece imunidade passiva a curto prazo, condicionando o grau e duração o sucesso da protecção em recém-nascidos. A lesão placentária causada pela malária pode alterar os receptores Fc das IgG, juntamente com a hipergamaglobulinemia materna, provavelmente explica a redução observada na transferência placentária (90).

Estes estudos sugerem que a carga viral da mãe pode ter um maior impacto na imunidade do feto e recém-nascido do que a infecção por HIV da criança em si. Salientando ainda que os títulos de anticorpos anti-maláricos nem sempre parecem estar correlacionados com a protecção, mas podem ser um marcador de exposição (91).

Tabela 13-3 – Efeito da malária no sistema imunológico Adaptado de (46)

Parasita		Malária
Célula Alvo	Macrófagos e Células dendríticas	Células T CD4 <sup>+</sup> e CD8 <sup>+</sup>
Alteração devido ao Sistema Imunitário	1. Activação de monócitos e células dendríticas.	Activação de linfócitos.
	2. Produção das citocinas inflamatórias	Imunossupressão.
	3. <i>Upregulation</i> dos receptores de quimiocinas (receptores de HIV)	Produção das citocinas inflamatórias
		<i>Upregulation</i> de receptores de quimiocinas.
Possíveis Efeitos	1. Aumento da susceptibilidade das células mononucleares do sangue periférico à infecção por HIV. 2. Aumento da probabilidade de replicação viral em células infectadas por HIV. 3. Alterações imunológicas e patológicas na placenta. 4. Aumento da replicação viral pelo uso de anti-maláricos (imunossupressores)	

## 13.6 Tratamento

O tratamento concomitante para a malária e para a infecção por HIV ou a sua prevenção são sem dúvida bastante desafiadores dado que existe um elevado potencial de interações farmacológicas entre as terapêuticas. Além disso, o aumento e o melhoramento no acesso à ART na grande parte dos países Subsarianos, juntamente com o desenvolvimento da nova combinação de anti-maláricos na mesma região, levanta novas preocupações em relação às interações farmacocinéticas entre as várias classes de fármacos, uma vez que existem dados limitados (18).

Nas regiões endémicas, a componente-chave da saúde materna e do feto é o teste de diagnóstico e aconselhamento sobre o HIV; o tratamento preventivo intermitente em grávidas - IPTp anti-malárico; a promoção de mosquiteiros tratados com permetrina, para além de estratégias para prevenir a transmissão vertical do vírus. Lamentavelmente, os testes de confirmação do diagnóstico positivo para HIV ainda são dispendiosos, demorados e requererem um especialista para a sua interpretação, provando ser um obstáculo crucial na detecção e diagnóstico em mulheres grávidas que vivem em ambientes com recursos limitados (16). Num futuro próximo seria útil realizar mais e melhor divulgação de

informação da população, quer para malária quer para HIV, nos centros de saúde mais periféricos e isolados, incluindo clínicas ante-natais (92).

### 13.6.1 Anti-retrovirais

A lista dos fármacos anti-retrovirais (ARV) cresceu exponencialmente nas últimas duas décadas. As três grandes classes amplamente utilizadas na África Subsaariana incluem: os Inibidores da Transcriptase Reversa nucleosídicos (NRTIs), os Inibidores da Transcriptase Reversa não-nucleosídicos (NNRTIs) e os Inibidores da Protease (IPs). Os fármacos mais recentes englobam: Inibidores de Integrase, como o raltegravir e os Inibidores de Entrada: o enfuvirtide (T-20) que impede a fusão entre o invólucro do vírus e a membrana celular; e os antagonistas do co-receptor CCR5 (maraviroc), porém ainda não estão disponíveis nesta região do mundo.

Os NRTIs disponíveis na África Subsaariana incluem: zidovudina, emtricitabina, tenofovir, didanosina, lamivudina, estavudina e abacavir. Apenas dois NNRTIs, nomeadamente o efavirenz e a nevirapina, estão incluídos na terapêutica para infecção por HIV na maioria dos países Subsarianos. O lopinavir, saquinavir, indinavir e atazanavir são exemplos de PIs, geralmente combinados com o ritonavir exercendo a função de potenciador farmacocinético.

Novos estudos sugerem que três PIs, saquinavir, ritonavir e indinavir inibem a multiplicação de *P. falciparum* *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes (93,94), bem como o lopinavir, que aparentemente tem uma função de inibição das proteases em ambas as patologias (5). A relevância clínica do efeito anti-malárico dos PIs ainda é preciso de ser esclarecida (38): num estudo realizado em Uganda, os NNRTIs demonstraram diminuir a prevalência de malária quando combinados com CTX (95), enquanto que em grávidas em tratamento com ART, foi observado que eram menos susceptíveis à infecção por malária (12).

Até à data, existem poucos estudos que estudem as interações entre NRTIs e anti-maláricos. Recomenda-se ter especial atenção no uso de artemisininas entre indivíduos com infecção por HIV, porque muitos ARV são substratos e/ou inibidores de CYP3A e MDR1, portanto, existe um risco potencial de múltiplas interações medicamentosas (96). A toxicidade dos medicamentos também pode complicar/potenciar a situação da co-infecção. Por exemplo, um efeito adverso comum da zidovudina é a anemia, situação a ter especial atenção em indivíduos

possivelmente anémicos devido a malária. Esta uma terapêutica fundamental para a prevenção da transmissão vertical e tem sido associado à supressão da produção de células da medula óssea (72). Outra questão é a toxicidade da nevirapina e SP, particularmente em grávidas que estão a fazer ou já fizeram IPTp. As reações de hipersensibilidade à nevirapina são comuns e portanto, clinicamente indistinguíveis das reações à SP. Programar a introdução destes fármacos durante a gravidez pode reduzir o risco de reacções adversas (36).

A correcta escolha e administração de medicamentos ARVs a grávidas seropositivas propõe-se a reduzir as cargas virais e tem como principal objectivo prevenir a transmissão do HIV vertical e pós-parto (37). Deve-se iniciar o mais precocemente durante a gravidez, especialmente em mulheres recém diagnosticadas. A monitorização da replicação do HIV também pode desempenhar um papel importante na evolução da infecção pelo efeito observado entre longa duração da ART e diminuição da incidência de febre relacionada com a malária. Além disso, a associação com CTX diário mostra uma função protectora em relação ao aparecimento da febre, em comparação com administração somente de CTX (97).

Em mulheres que já estão a fazer a ART, é recomendada que a carga viral esteja estabilizada e suprimida antes da concepção. Com o tratamento adequado e personalizado durante a gravidez, o risco de transmissão vertical é reduzido para menos de 2%, assim como o risco de outras complicações maternas, perinatais e neonatais associadas (16).

Embora a ART esteja cada vez mais disponível em áreas endémicas de malária com o objectivo de fazer supressão do HIV, ajudar na reconstituição da resposta imunitária e diminuir a mortalidade em pessoas infectadas, esta terapêutica não é acessível à maioria das mulheres/grávidas seropositivas na África Subsariana devido ao seu custo elevado (98). Num estudo publicado no ano 2017 indicou que apesar dos fármacos ARV terem sido concedidos em Moçambique durante uma década, a infecção por HIV continua a ter um impacto prejudicial na saúde materna e nos neonatais (60). Há países que necessitam de muito mais reforços e apoios para combater esta epidemia.

### 13.6.2 Anti-maláricos

A malária é uma das muitas doenças infecciosas que requer terapêutica combinada de fármacos, principalmente devido à resistência que surgiu após o uso de cloroquina, amodiaquina e sulfadoxina-pirimetamina (SP) (96).

A Terapêutica de Combinação à base de Artemisinina (TCA) é a terapêutica largamente recomendada como primeira linha para o tratamento da malária não grave em diversos países Africanos, quer para crianças quer para adultos, enquanto que na gravidez, só a partir do segundo trimestre (99). Os mais comumente usados incluem arteméter-lumefantrine e amodiaquina-artesunato, sendo a dihidroartemisinina-piperaquina também utilizada (tabela 13-4) (35).

A elevada taxa de transmissão leva a uma exposição mais frequente aos parasitas levando a uma aquisição mais rápida da sua imunidade. Consequentemente, o insucesso nos tratamentos são mais comuns em regiões com baixa taxa de transmissão do que em regiões com elevada taxa de transmissão (76). Vários relatórios sugerem que a infecção por HIV pode estar associada ao aumento das falhas no tratamento da malária. Será importante avaliar se a imunossupressão relacionada ao vírus afecta negativamente a eficácia de TCAs no tratamento da malária (36). Em Uganda, verificou-se que o risco de insucesso no tratamento clínico foi mais pronunciado em adultos seropositivos do que naqueles ainda não infectados (100).

O contínuo desenvolvimento de resistência aos fármacos tem proporcionado muita dificuldade na obtenção da eficácia da terapêutica. Essa ameaça de resistência anti-malárica é ainda maior para as grávidas, devido à sua susceptibilidade à infecção por malária e à disponibilidade limitada de medicamentos provados seguros e eficazes na gravidez. Além disso, a gravidez implica alterações fisiológicas, as quais alteraram a biodisponibilidade e metabolismo do fármaco, particularmente na placenta, onde se acumulam mais parasitas. Ademais, as condições que afetam a imunidade materna, como a co-infecção do HIV, podem alterar a eficácia dos anti-maláricos, que depende não apenas da susceptibilidade do parasita mas também da imunidade do hospedeiro, como já referido (101).

Tabela 13-4 - Tratamento da malária sintomática de *P. falciparum* em gestantes infectadas por HIV. Adaptado de (72)

Classificação de Malária	Período gestacional	Medicamentos co-administrados	Opções terapêuticas	Comentários
<b>Malária severa/grave</b>	Todos	Sem PIs ou NNRTIs	Quinino parentérico e dextrose ± clindamicina. O artesunato parentérico e o arteméter são alternativas; Observou-se que o artesunato parentérico conferiu benefício quando comparado com a quinino parentérico em um recente estudo randomizado.	Se coma ou convulsões estiverem presentes, considerar tratamento para pré-eclampsia / eclampsia também, por causa da sobreposição clínica destas síndromes
	Todos	Regime ART incluindo PIs e/ou NNRTIs	Quinino pode ser considerada se a monitorização cardíaca estiver disponível. Lumefantrina não é recomendada nesta situação porque pode causar toxicidade cardíaca, mas a magnitude do risco não está bem definida. O artesunato parentérico ou o arteméter parecem ser as melhores alternativas ao quinino nesta situação.	Como acima referido. Os dados sobre a segurança dos derivados de artemisinina na gravidez ainda são escassos; há preocupações quanto à teratogenicidade com base em estudos em animais.
<b>Malária não complicada</b>	Primeiro trimestre	Sem PIs ou NNRTIs	Quinino. Considerar a cloroquina se ainda for efectiva localmente.	Os dados sobre a segurança dos derivados de artemisinina na gravidez ainda são escassos; há preocupações quanto à teratogenicidade com base em estudos em animais.
		Regime ART incluindo PIs e/ou NNRTIs	Quinino pode ser considerada se a monitorização cardíaca estiver disponível. A combinação de lumefantrina com esses anti-retrovirais pode propiciar toxicidade cardíaca e o seu uso nesta situação não é recomendado, mas a extensão do risco ainda não está definida. O artesunato ou o arteméter parecem ser as melhores alternativas ao quinino nesta situação.	
	Segundo e terceiro trimestre	Sem PIs ou NNRTIs. Sem recente IPT-SP ou CTX.	Análises recentes recomendaram cloroquina, sulfadoxina-pirimetamina, amodiaquina e quinino. O artesunato (com ou sem clindamicina, mefloquina, ou a combinação de atovaquona-proguanil) tem sido usado com sucesso em algumas mulheres infectadas com malária resistente. A combinação de arteméter-lumefantrina agora está a ser utilizada com mais frequência porque é a preparação de artemisinina que mais se encontra rapidamente disponível em muitas zonas onde a resistência a fármacos limita outras opções.	Ter em consideração a disponibilidade de fármacos e a resistência aos medicamentos anti-maláricos. Os dados sobre a segurança dos derivados de artemisinina na gravidez ainda são escassos; existem preocupações quanto à teratogenicidade com base em estudos em animais.
		Profilaxia com CTX ou SP	Como acima, mas evitar a sulfadoxina-pirimetamina (ou combinações que a incluam) se houver melhores opções disponíveis devido ao risco de resistência cruzada.	
		Com PIs ou NNRTIs	Como referido anteriormente, mas evitar quinino e lumefantrina se melhores opções forem disponíveis devido a preocupações com a cardiotoxicidade.	

### 13.6.2.1 Cloroquina

A cloroquina e a hidroxicloroquina são anti-maláricos que demonstraram ter actividade antirretroviral *in vitro* e *in vivo* e, este efeito pode ser potenciado pela co-administração com PIs devido à inibição do CYP3A4 aumentando assim as suas concentrações plasmáticas, em contraste, os NNRTIs induzem a actividade dessa enzima, reduzindo assim a sua concentração (96). Além disso, a cloroquina também possui actividade *in vitro* contra vários microrganismos oportunistas relacionados com a fase de SIDA e, possui uma segurança bem documentada, mesmo na gravidez, quando utilizada para a profilaxia anti-malária e no tratamento de doenças reumáticas. Assim, tanto a cloroquina como a hidroxicloroquina foram propostas como fármacos potencialmente úteis para ART em regiões com baixos recursos sócio-económicos (98).

Durante algum tempo, a profilaxia semanal com pirimetamina ou cloroquina foi amplamente adoptada em diversos países africanos como sendo a principal acção de prevenção da malária na gravidez. Além do seu efeito profiláctico, é igualmente eficaz na redução da anemia materna induzida pelo *P. Falciparum* (102). No entanto, entre a população feminina grávida, observou-se uma elevada prevalência de parasitas resistentes à cloroquina nos indivíduos que receberam a profilaxia, tornando-se uma escolha menos apropriada, embora ainda útil, nas infecções sem ser as de *Plasmodium falciparum* (103). Em estudos comparativos, esta profilaxia e administração intermitente mostraram que o efeito da SP foi significativamente superior na redução da taxa de infecção placentária, anemia e baixo peso à nascença (102). Adicionalmente, a cloroquina foi removida da lista aprovada de medicamentos para o tratamento da malária na maioria dos países Subsarianos (96).

### 13.6.2.2 Mefloquina

A mefloquina e a cloroquina têm actividade semelhante contra o HIV e tendem a ser potencializadas pela acção de lopinavir/ritonavir. No entanto, estudos de interacção medicamentosa são necessários para determinar a farmacocinética da mefloquina associada a artesunato com lopinavir/ritonavir (96). Este fármaco está associado a uma baixa tolerância, vómitos e tonturas



frequentes, além de outros efeitos adversos neurológicos e psicológicos moderados (104).

### 13.6.2.3 Quinino

Desde a sua introdução no século XVII, o quinino continua a ser relevante no tratamento de todas as formas de malária (grave ou moderada), especialmente nas regiões da África Subsariana, onde a sua sensibilidade permanece relativamente intacta.

A associação de quinino com clindamicina é recomendada para a malária não complicada em grávidas no primeiro trimestre, enquanto que as TCAs são recomendadas para o segundo ou terceiro trimestres de gravidez. O quinino ainda é um dos dois fármacos anti-maláricos disponíveis em forma intravenosa, e pode ser utilizado no tratamento de malária grave quando o artesunato intravenoso não estiver disponível. Apesar da sua fraca tolerância e de ter uma dosagem complexa, o quinino mantém-se como um fármaco importante no combate a malária devido à sua segurança, baixo custo, longo período de semi-vida, ampla disponibilidade e da sua eficácia perseverante contra *P. falciparum*.

A biodisponibilidade de quinino em humanos é relativamente bem estudada e a gravidez não parece alterar o seu metabolismo (105). Há ainda informação insuficiente da farmacocinética em relação à dose que se deve recomendar em indivíduos infectados por HIV que recebem nevirapina/efavirenz ou inibidores de CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) que requerem tratamento com quinino (96).

### 13.6.2.4 Lumefantrina

Lumefantrina foi co-formulada com arteméter e é uma das TCAs mais amplamente recomendada nos países Subsarianos. A substância sofre oxidação com CYP3A4 e as concentrações plasmáticas podem ser reduzidas ou aumentadas, por NNRTIs (efavirenz e nevirapina) e PIs (lopinavir/ritonavir), respectivamente.

Esta combinação é eficaz e bem tolerada no tratamento da malária aguda sem complicações, porém ainda falta algum conhecimento sobre a eficácia e a tolerância desta associação em indivíduos seropositivos que tomam IPs e NNRTIs.

### 13.6.2.5 Artemisina

Arteméter, artesunato e di-hidroartemisinina são os derivados normalmente utilizados que são activos contra estirpes resistentes de *P. Falciparum*. Além da sua actividade contra as formas assexuadas dessa espécie de malária, também possui efeitos na redução da transmissão do parasita (96), ou seja, as artemisininas são altamente potentes e eliminam rapidamente a parasitémia mas, como têm um período de semi-vida curto, deixa os doentes vulneráveis a novas infecções logo após o primeiro tratamento, por isso são geralmente administradas em combinação com outro agente anti-malárico com uma semi-vida mais longa para eliminar os parasitas remanescentes. Salienta-se ainda que a terapêutica combinada reduz o potencial de resistência contra as artemisininas, tendo sido reportado que na Ásia ,ao longo da fronteira entre Tailândia e Camboja, os valores permaneceram no mínimo de detecção (96). Não obstante, os dados são limitados sobre os efeitos na gravidez. Os modelos animais sugerem que estes fármacos são teratogénicos em ratos e coelhos através da inibição da hematopoiese e angiogénese, não estando claro se esse efeito está presente em embriões humanos. No entanto, são considerados seguros nos segundo e terceiro trimestres, mas ainda requerem uma avaliação adicional para determinar se também o são de facto no primeiro: entende-se que são mais rapidamente metabolizadas em mulheres grávidas, contudo não está claro se isso reduz a sua eficácia.

### 13.6.2.6 *Intermittent Preventive Therapy - IPT*

O tratamento preventivo intermitente é a administração completa de uma dose curativa de um anti-malárico em intervalos pré-definidos. Uma vasta gama de fármacos foi definida como seguros e eficazes na gravidez, incluindo cloroquina, quinino, SP, mefloquina, clorproguanil, dapsona e amodiaquina (106).

Dado que o IPTp-SP foi mais eficaz do que a associação entre cloroquina e pirimetamina, foi então adoptada para uso na quimioprevenção da malária na gravidez. Não é recomendada a dose semanal devido à elevada probabilidade de reacções fatais, daí a administração intermitente de doses de SP. O tratamento para grávidas assintomáticas, independentemente do seu

estado da infecção por malária, tem início apenas no segundo trimestre (102). A administração de três ou mais doses, em vez das duas como está definido, foi mais efectiva na prevenção da presença de parasitas na placenta e no sangue periférico da mãe. Além disso, as crianças nascidas de mulheres seropositivas que tomaram três ou mais doses pesavam mais do que aquelas de mães que tomavam apenas as duas doses (107).

Estima-se que, em 2015, 31% das mulheres grávidas receberam três ou mais doses de IPTp em 36 países africanos que adoptaram a política, um aumento significativo em relação aos anos anteriores (18% em 2014 e 6% em 2012) (figura 13-4) (10).

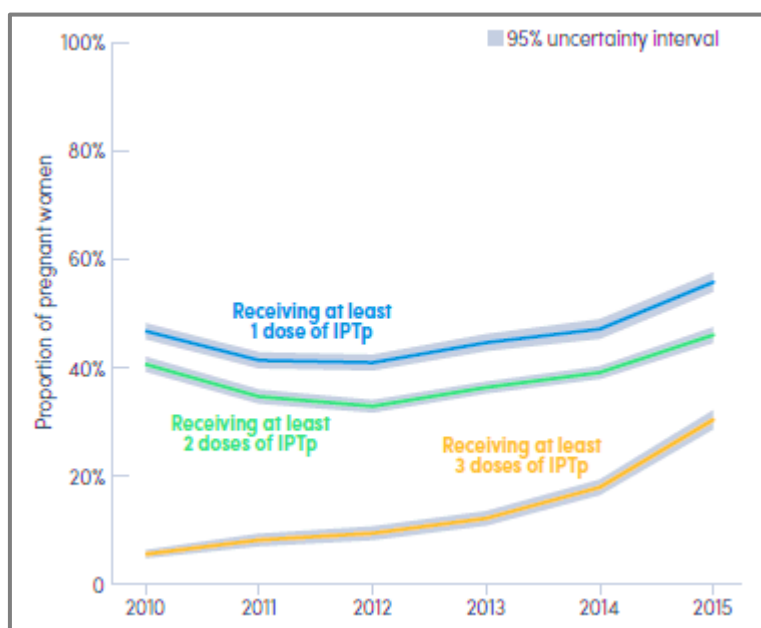


Figura 13-4 - Proporção das grávidas que recebem IPTp, por dose, na África Subsaariana 2010-2015.

Adaptado de (10)

A IPTp aconselhada pela WHO, é administrada sobretudo nas visitas pré-natais e foi adoptada na maioria dos países africanos endémicos da malária. Espera-se que todas as grávidas em áreas de transmissão estável da malária recebam pelo menos duas doses de tratamento no segundo e terceiro trimestres e, as gestantes seropositivas, devem receber três doses de SP (102). Portanto, a WHO recomenda 4 consultas pré-natais em intervalos especificados e programados: a primeira visita deve ser o mais cedo possível na gravidez, de preferência no primeiro trimestre e, a última visita deve ser por volta das 37 semanas ou perto da data prevista de nascimento para garantir que os conselhos e cuidados adequados foram fornecidos à futura mãe (figura 13-

5) (108). Segundo o relatório mais recente da malária pela WHO, uma percentagem significativa de grávidas não atende aos cuidados pré-natais (20% em 2015) e, daquelas que o fazem, 30% não recebem uma dose única de IPTp. A proporção de mulheres que receberam IPTp variou em todo o continente africano, denotando que mais de 50% receberam uma ou mais doses em 24 países e, em 17 países, mais de 50% receberam duas ou mais doses. Apenas três países apresentaram que mais de 50% das grávidas receberam três ou mais doses de IPTp (10).

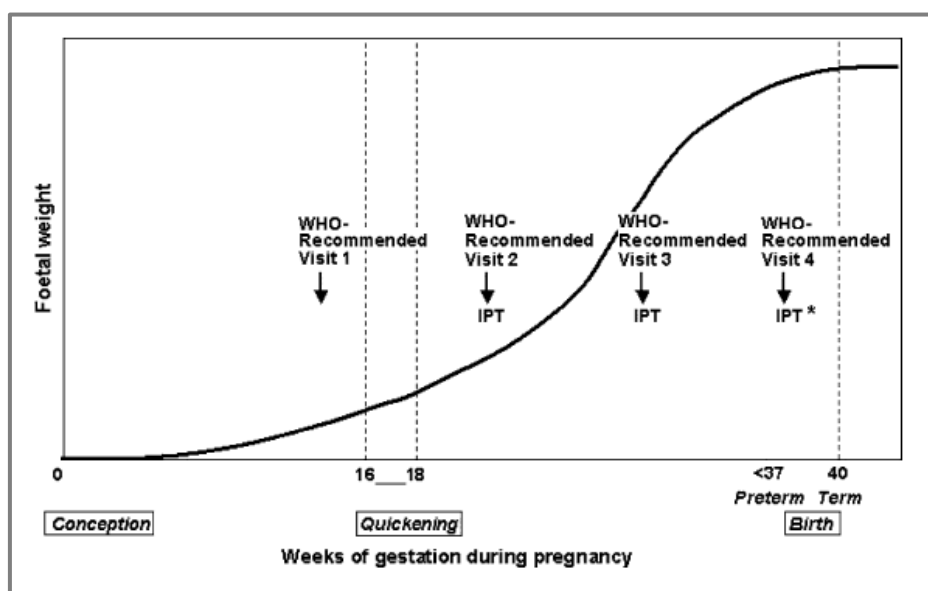


Figura 13-5 – Intervalos de administração das doses de IPTp. \*IPTp pode ser administrado na 4ª visita se o indivíduo não tiver recebido o número de doses requisitos.

Adaptado de (102)

Os intervalos de administração são para garantir que a placenta fique praticamente isenta de parasitas no momento do crescimento fetal, sendo o intervalo mínimo entre elas de 4 semanas (102).

A prevalência de malária é potencialmente diminuída em mulheres expostas a qualquer IPTp-SP porque até uma dose de IPTp-SP demonstrou proteger contra a parasitemia materna (109). Num ensaio de Malawi et al. mostrou a existência de vantagem em doses mais frequentes de IPTp para reduzir o risco de malária placentária em mulheres com infecção por HIV (110). Além disso, a prevalência de parasitas com marcadores de resistência ao SP após IPTp-SP foi maior entre mulheres seropositivas, sugerindo que as mulheres infectadas por HIV com imunidade comprometida são menos eficazes na eliminação de parasitas resistentes (101). De facto, a gravidez e a

infecção por HIV aumentam o risco de aparecimento de formas parasitárias mutantes resistentes ao SP, parcialmente porque uma grande variedade de mutantes e clones são encontrados na parasitémia entre grávidas, não somente devido à diversidade genética, mas também pelo motivo da biomassa de *P. falciparum* ter vindo a aumentar devido à pandemia de HIV (30).

### 13.6.2.7 Cotrimoxazol

O cotrimoxazol (CTX) é um fármaco que consiste na combinação de trimetoprim e sulfametoxazol, sendo o trimetoprim [2,4-diamino-5- (3,4,5-trimetoxibenzilpirimidina)] pertencente a um grupo de fármacos com actividade antibacteriana e anti-malária (55).

A profilaxia com CTX é actualmente recomendada pela WHO para prevenir infecções oportunistas em indivíduos seropositivos para HIV, com um número de células T CD4<sup>+</sup> abaixo de 200 células/ $\mu$ l e em grávidas que vivem com HIV ou SIDA. Este fármaco mostra ter efeitos anti-maláricos, reduzindo a incidência da malária (18). Enquanto a administração de CTX é diária, não é indicado fazer a IPTp-SP, pois pode estar associado a uma acumulação de toxicidade hepática e renal. Felizmente, a profilaxia com CTX demonstrou diminuir a prevalência da malária placentária em mulheres seropositivas, tanto quanto a IPTp-SP em mulheres seronegativas (55). É de salientar que dados de Malawi et al. sugerem uma maior eficácia na redução de *Plasmodium* sp e anemia em grávidas seropositivas quando tratadas com CTX diariamente, em comparação com a IPTp-SP (107). O seu uso está associado ainda à diminuição da anemia materna e ao aumento da concentração de hemoglobina sérica(55).

A iniciação de regimes anti-retrovirais diários pode influenciar o período da iniciação da toma do CTX e a interpretação do surgimento das reacções adversas: por exemplo, as reacções de hipersensibilidade à nevirapina são comuns e clinicamente indistinguíveis das reacções ao CTX. Portanto, a sua administração tem um intervalo de 2-4 semanas, por forma a que as reacções adversas possam ser avaliadas correctamente e atempadamente (111). Quando as mulheres são vão ao hospital para a realização de tratamento para a infecção por HIV, já em período de gestação avançada, podem receber anti-retrovirais em primeiro lugar, devido à urgência em reduzir a carga viral antes

do parto, enquanto que a iniciação do CTX fica adiada até nova avaliação. A adição de zidovudina à profilaxia com CTX pode acentuar as consequências hematológicas adversas (anemia e neutropénia), aumentando assim o risco de anemia materna. A ART combinada impede a transmissão vertical de HIV de forma mais eficaz do que uma dose única de nevirapina (112). De acordo com recomendações internacionais, a ART deve conter pelo menos três fármacos activos de duas classes diferentes, geralmente 2 NRTIs acompanhados com um NNRTI ou um PI (113).

É importante a adesão à terapêutica e seguir o que é recomendado nas normas internacionais. Um dos efeitos da adesão à profilaxia de CTX foi a associação à redução de infecção por malária e anemia. Grávidas com pouca adesão à profilaxia de CTX ficaram 6.8 vezes mais propensas a ser infectadas por malária. Por outro lado, a prevalência da anemia aumenta, à medida que a adesão decresce, a probabilidade de a obter associa-se a um acréscimo de 1.8 (48). As reacções adversas relacionadas a neutropénia são mais comuns em crianças com HIV que recebem profilaxia de CTX, ART e artesunato-amodiaquina para malária, sendo a neutropénia mais frequente (45% vs 6%) e grave (16% vs 0%) comparado com crianças não infectadas (38). Embora CTX seja detectado no leite materno, a sua exposição através deste parece ser seguro para lactentes saudáveis (55).

Em zonas endémicas, a carga de malária foi reduzida 70% com o CTX, mais 50% de redução quando foram fornecidos ARV e, finalmente, 50% adicionais com o fornecimento de mosquiteiros tratados com permetrina (36). Esta combinação reduziu a prevalência da malária por 97% nas crianças infectadas por HIV (38), enquanto utilizando apenas os mosquiteiros tratados reduzia a prevalência por 43% (114).

A taxa de sucesso do CTX é relativamente boa. A sua eficácia contra a malária varia entre 46% e 97% em indivíduos infectados com HIV e entre 39,5% e 99,5% em lactentes e crianças seronegativas, ao passo que SP considera ter uma eficácia preventiva de 95%. Os valores mais baixos foram observados onde a transmissão da malária e a resistência à SP foram extremamente altas (35,115).

Muitas pessoas infectadas pelo vírus são intolerantes ao cotrimoxazol devido à sulfonamida, um componente que partilha com a SP (116). A

probabilidade da existência de reacções adversas parece variar de acordo com sexo e raça, sendo mais elevada em mulheres. No fundo, os riscos e os benefícios desta profilaxia variam de acordo com a resistência à malária, da zona e, dos agentes bacterianos comum.

O uso generalizado do CTX pode promover resistência quer a si mesmo, quer a SP relativamente à malária e aos agentes bacterianos locais. E mais: se administrado durante o primeiro trimestre, pode ser teratogénico (72). Num estudo feito por Byakika-kibwika P. et al. sugeriram que a profilaxia com CTX pode estar associada a maiores riscos de insucesso de tratamento de SP em crianças e adultos (117).

Contudo, há uma série de preocupações associadas ao uso de CTX em grávidas infectadas por HIV. Em primeiro lugar, o risco potencial de alterações congénitas, uma vez que tratamentos de curto prazo com CTX (10-14 dias) foram evidentemente associados a defeitos congénitos quando administrados durante o primeiro trimestre e, existem indicações de que quando administrado durante o segundo e terceiro trimestre também há possibilidade de virem a surgir. Se o CTX não for iniciado até o terceiro trimestre, pode na altura já ter desenvolvido a anemia materna e o retardamento do crescimento fetal. Outra preocupação está associada ao uso concomitante de CTX e SP, que, como já referido, aumenta as incidências de reacções adversas graves em indivíduos infectados por HIV, o que se tornou um problema na África Subsariana devido à falta de comunicação entre as clínicas pré-natais e os serviços de infecciologia de HIV, dificultando a obtenção do histórico clínico do indivíduo, desconhecendo os fármacos previamente prescritos. Em terceiro lugar, está a crescente resistência ao fármaco trimetoprim pelo *P. falciparum*, sugerindo que a eficácia do CTX contra a malária pode eventualmente diminuir. Existe também o risco do seu uso generalizado, acelerando assim o desenvolvimento de resistência para SP (98).

A profilaxia com CTX é uma intervenção anti-microbiana bem tolerada, acessível e amplamente disponível, essencial para reduzir a morbilidade e mortalidade em indivíduos com HIV e malária. O seu fornecimento em locais onde os testes rápidos e o aconselhamento para a

infecção por HIV são proporcionados, pode melhorar a acessibilidade e a continuidade nos cuidados de saúde (118).

Tabela 13-5 - Interações e toxicidades sobrepostas envolvendo anti-maláricos, anti-retrovirais e co-trimoxazol. Adaptado de (72)

Anti-malárico	Co-administrado com	Risco ou interação conhecida	Sugestões de administração
Cloroquina	Indinavir, ritonavir ou saquinavir ( <i>in vitro</i> )	A combinação inibiu a replicação do HIV	Pouco utilizado devido à Sua resistência generalizada
Cotrimoxazol	Lamivudina	Diminuição da depuração da lamivudina	Pensa-se não ser clinicamente importante
	Nevirapina	Ambos podem causar reacções cutâneas severas	Adiar a iniciação da nevirapina até 2 a 4 semanas após iniciação de cotrimoxazol
	Zidovudina	Anemia, neutropénia	Deve-se acompanhar cuidadosamente os parâmetros hematológicos
	Sulfadoxina-pirimetamina	Ver abaixo	
Sulfadoxina-pirimetamina	Cotrimoxazol	Risco aumentado (aproximadamente 100 vezes) de reacções adversas severas, cutâneas ou hepáticas, quando administradas em combinação a indivíduos seropositivos. E também há um aumento de resistência cruzada de <i>P. falciparum</i>	Evitar a co-administração
	Nevirapina	Ambos podem causar reacções cutâneas ou hepáticas graves que podem não surgir até semanas após a administração devido a semi-vidas longas; não é claro se o risco é aditivo ou sinérgico	Não iniciar simultaneamente
	Zidovudina	Aumento do risco de toxicidade da medula óssea; pode exacerbar anemia causada pela malária e/ou infecção por HIV	Não está claro; co-administrar com precaução na presença de anemia. Considerar substituir estavudina para grávidas anémicas



### 13.6.3 Resistência aos fármacos anti-maláricos

A SP é considerada como a medicação anti-malárica preferencial para a IPT, sendo um fármaco acessível já se observa o declínio da sua eficácia devido ao aumento dos níveis à sua resistência (119). A resistência crescente foi correlacionada com a aquisição de mutações pontuais específicas nos genes do *Plasmodium falciparum* que codificam duas enzimas relacionadas com o metabolismo do folato (DHFR e DHPS). Embora a SP não seja utilizada actualmente como primeira linha para tratamento de malária devido à sua baixa eficácia terapêutica, ela é fornecida a mulheres grávidas na maioria dos países africanos segundo a recomendação de IPTp. Esta intervenção mostrou benefícios consideráveis para a mãe e para o feto (101). Preservando o seu uso para grávidas e crianças, pode reduzir a possibilidade do aparecimento de resistência e assim prolongar a sua longevidade (120).

Um outro anti-malárico com eficácia bem reduzida é a cloroquina. Sendo a resistência morbífica quase universal, é raramente recomendada para tratamento da malária cujo agente etiológico é *P. falciparum* (32).

O receio de que o uso em grande escala de CTX possa aumentar o risco de desenvolvimento de resistência por parte dos parasitas, a SP foi colocada em segundo plano devido a relatórios que confirmaram que a administração de CTX diário pode realmente reduzir incidências de *P. falciparum* resistente a anti-folatos (102). Até agora, poucos dados publicados descrevem a resistência da malária ao CTX em indivíduos que fazem a profilaxia diariamente. No entanto, observou-se resistência de *P. falciparum* ao trimetoprim, sugerindo que a eficácia protectora do CTX pode eventualmente decrescer (121).

### 13.6.4 Interação entre fármacos usados no tratamento da co-infecção

Tanto a malária como o HIV requerem terapêuticas combinadas e muitos dos fármacos seguem as mesmas vias metabólicas.

Dois estudos *in vivo* mostraram que a co-administração de arteméter-lumefantrina com efavirenz ou nevirapina resultou numa redução da exposição a arteméter e dihidroartemisinina (122), mas as descobertas sobre o impacto na lumefantrina foram antagónicas e um dos estudos indicou uma redução na exposição da nevirapina, contudo, a segurança e a tolerância dos fármacos não foram afectados

(122,123). Outro estudo *in vivo* demonstrou, neste caso, o benefício da interacção entre lopinavir com ritonavir e arteméter-lumefantrina com resultados mais satisfatórios em relação ao tratamento da malária, sem aumento aparente de risco de toxicidade (124).

Contudo, a informação sobre a interacção entre quininos e ARVs é ainda limitada, no entanto, não sugere contra-indicações evidentes para o seu uso (35).

#### **13.6.4.1 SP e Nevirapina**

Tanto SP como nevirapina podem causar toxicidade potencialmente fatal na pele e no fígado: reacções cutâneas graves, incluindo síndrome de “Stevens-Johnson” foram relatadas em doentes que tomaram nevirapina diariamente e observaram-se casos de hepatite. A hepatotoxicidade tem sido significativamente mais comum na gravidez e em mulheres com maior contagem de células CD4<sup>+</sup>: como ambos os fármacos têm um período de semi-vida longo, a sua administração deve ser separada por períodos de um mês ou mais (72).

#### **13.6.4.2 Anti-maláricos e PI/NNRTI**

As classes de ARVs que têm o maior potencial farmacocinético de interagir com anti-maláricos são os IP e os NNRTI (tabela 13-5). Essa interacção pode ser aditiva, sinérgica ou antagonista. Estudos *in vitro* em que quantificaram a cloroquina em células infectadas com HIV mostraram actividade aditiva com zidovudina e sinérgica com alguns PIs em células T, enquanto observou-se sinergia e antagonismo entre saquinavir com mefloquina e com cloroquina, respectivamente, sendo o significado clínico dessas pesquisas ainda desconhecido (125). A co-administração de quinino com vários PI e NNRTI é considerada indesejável, o que é preocupante dada a importância da mesma para o tratamento de malária (grave ou não) durante o primeiro trimestre de gravidez (72).

Na tabela 13-6 encontra-se um resumo das interacções de diversos ARVs e anti-maláricos incluindo também as suas acções farmacodinâmicas e farmacocinéticas.

Tabela 13-6a – Anti-retrovirais e Anti-maláricos: interações potencialmente relevantes. Adaptado de (32)

Fármaco	Anti-malárico	Anti-HIV	Acção e farmacodinâmica	Farmacocinética		Interações
				Metabolismo	Semi-vida	
<b>Anti-retrovirais</b>						
<b>NRTIs</b> Zidovudina (AZT)	N/A	Sim	Inibe transcriptase reversa do HIV; Supressão da medula óssea	Glucuronidação do fígado	1-7 h	Níveis de AZT aumentados pelo ATQ
Lamivudina/ Emitricitabina (3TC/FTC)	N/A	Sim	Inibe transcriptase reversa do HIV	Glucuronidação do fígado	3–6 h/10 h	CTX aumenta níveis de 3TC
Estavudine (d4T)	N/A	Sim	Inibe transcriptase reversa do HIV	Renal	1 h	Possível alteração dos níveis de CTX
Abacavir (ABC)	N/A	Sim	Inibe transcriptase reversa do HIV	Não mediado por P450	1.5 h Metabolito activo >20 dias	N/A
Tenofovir (TDF)	N/A	Sim	Inibe transcriptase reversa do HIV	Renal	>60 h	N/A
<b>NNRTIs</b> Efavirenz (EFV)	N/A	Sim	Inibe transcriptase reversa do HIV	Substrato CYP3A4 e 2B6	35 h	Possível hepatotoxicidade com ADQ/artesunato; Pode aumentar os níveis de ADQ, LF e artesunato; Pode diminuir os níveis de QNE; Poderia também ter interações de PK com CQ, MFQ, PG, PYR, SP e artemisininas

Tabela 13-6b – Anti-retrovirais e Anti-maláricos: interações potencialmente relevantes (continuação). Adaptado de (32)

Fármaco	Anti-malárico	Anti-HIV	Acção e farmacodinâmica	Farmacocinética		Interações
				Metabolismo	Semi-vida	
<b>Anti-retrovirais</b>						
Nevirapina (NVP)	Não	Sim	Inibe transcriptase reversa do HIV	Indutor e substrato de CYP3A4	30 h	Pode inibir o metabolismo de LF e de artemisininas; Níveis QNE podem diminuir devido à indução de CYP 3A4
<b>Inibidores de Protease</b> Ritonavir (RTV)	Sim	Sim	Inibe protease do HIV; Acção anti-malária desconhecida; Acção sinérgica anti-malária com MFQ e CQ; Diminui a expressão de CD36 em macrófagos; Pode inibir bombas de glicoproteína-P	Inibidor potente de P450; substrato de P450	3 - 5 h	Pode alterar o metabolismo da ATQ, CQ, QNE, PG, PYR, SP e artemisininas; AUC alterada quando administrado com MFQ; Pode ter implicações na adesão de <i>P. falciparum</i> no citoplasma; Possível mediada por glicoproteína-P; Interações anti-maláricas e actividade antirretroviral
Saquinavir (SQV)	Sim	Sim	Inibe protease do HIV; Acção anti-malária desconhecida; Acção sinérgica anti-malária com MFQ e CQ; Diminui a expressão de CD36 em macrófagos; Pode inibir bombas de glicoproteína-P	Substrato de P450 3A4	4 h	Pode ter implicações na adesão de <i>P. falciparum</i> no citoplasma; Pode alterar metabolismo de LF, QNE, DS e artemisinina; Níveis de RTV reduzido causado por MFQ pode alterar níveis de SQV; Pode interagir com fármacos através da bomba de glicoproteína-P; Actividade anti-malária e antirretroviral
Lopinavir (LPV)	Sim	Sim	Inibe protease do HIV; Acção anti-malária desconhecida; Pode inibir bombas de glicoproteína-P	Indutor fraco e substrato de P450 3A4	5 - 6 h	Pode alterar farmacocinética de ATQ, QNE, MFQ, LF e artemisinina; Pode interagir com fármacos através da bomba de glicoproteína-P; Efeitos anti-maláricos e Anti-retrovirais

Tabela 13-6c – Anti-retrovirais e Anti-maláricos: interações potencialmente relevantes (continuação). Adaptado de (32)

Fármaco	Anti-malárico	Anti-HIV	Acção e farmacodinâmica	Farmacocinética		Interações
				Metabolismo	Semi-vida	
<b>Anti-retrovirais</b>						
Atazanavir (ATZ)	Sim	Sim	Inibe protease do HIV; Acção anti-malárica desconhecida	Substrato e inibidor de P450 3A4	8 h	Pode alterar farmacocinética de ATQ, QNE, MFQ, LF e artemisinina; Actividade anti-malárica e antirretroviral
Tipranvir (TPV)	N/A	Sim	Inibe protease do HIV	P450 3A4	6 h	Possível alteração do metabolismo de DS, ATQ, QNE, MFQ, LF, CTX e artemisininas
Darunavir (DRV)	N/A	Sim	Inibe protease do HIV	CYP3A	15 h	Possível alteração do metabolismo de ATQ, QNE e artemisininas; Contraindicado na co-administração com LF
<b>Anti-maláricos</b>						
Artemisinina	Sim	N/A	-	CYP3A4 Induz CYP C19/3A4	0.65 - 1.4 h	Ver EFV, NVP, RTV, SQV, LPV, ATZ, TPV, DRV
Cloroquina (CQ)	Sim	Moderado	Acção sinérgica anti-malárica com SQV e RTV; Acção antirretroviral possivelmente devido à inibição da glicoproteína 120	CYP450	30 - 60 dias	Ver RTV; Actividade anti-malárica e antirretroviral
Quinino (QNE)	Sim		-	CYP 3A4 Inibe CYP 2D6	8 - 18 h	Ver NVP, RTV, SQV, LPV, ATA, TPV, DRV

Tabela 13-6d – Anti-retrovirais e Anti-maláricos: interações potencialmente relevantes (continuação). Adaptado de (32)

Fármaco	Anti-malárico	Anti-HIV	Acção e farmacodinâmica	Farmacocinética		Interações
				Metabolismo	Semi-vida	
<b>Anti-retrovirais</b>						
Mefloquina (MFQ)	Sim	Sim	Acção sinérgica anti-malárica com SQV e RTV; Efeito antirretroviral semelhante a CQ	CYP 3A4	12 - 22 dias	Aumenta a actividade antiviral saquinavir; Actividade anti-malárica e antirretroviral; Ver TPV, ATZ, SQV, RTV e EFV
Primaquina	Sim	Inibe a integrase do HIV	-	CYP450	1- 16 h	Inibe algumas isoformas de p450, em consequência, há um risco moderado de interações com vários fármacos
Amodiaquina (ADQ)	Sim	Moderado	-	P450	5 - 8 h	Ver EFV para possíveis interações; Actividade anti-malárica e antirretroviral
Piperaquina (PIP)	Sim	N/A	-	CYP450	11 - 23 dias	Aumenta a toxicidade da medula óssea da AZT
Pirimetamina (PYR)	Sim	N/A	Anti-folato	Fígado	50 - 106 dias	Ver AZT, CTX, RTV
Sulfadoxina (S)	Sim	N/A	Anti-folato	Glucuronidação	7 - 9 dias	Ver RTV, EFV, CTX

Tabela 13-6e – Anti-retrovirais e Anti-maláricos: interações potencialmente relevantes (continuação). Adaptado de (32)

Fármaco	Anti-malárico	Anti-HIV	Acção e farmacodinâmica	Farmacocinética		Interações
				Metabolismo	Semi-vida	
<b>Anti-retrovirais</b>						
Dapsona (DS)	Sim	N/A	Anti-folato	N-acetilação de fígado; CYP3A4 e 2C9	27 h	Aumento da sensibilidade de seropositivos; Ver AZT, SQV, TPV
Proguanil (PG)	Sim	N/A	Anti-folato	CYP3A4 e CYP2C19	20 h	Ver RTV, EFV
Lumefantrina (LF)	Sim	N/A	-	CYP 3A4 Inibe CYP 2D6	2 - 3 dias	Ver EFV, NVP, SQV, LPV, ATZ, TPV, DRV
Atovaquona (ATQ)	Sim	N/A	Inibe a cadeia de transporte de electrão	Circulação enterohepática	2.9 dias	See AZT, RTV, LPV, ATZ, TPV, DRV
<b>Outros</b> Cotrimoxazol (CTX)	Sim	Sim	Anti-folato	CYP2C19, 2C9 e 3A4	8 - 15 h	See AZT, TPV Alternativa para resistência de SP

### 13.6.5 Alternativas

A biotecnologia de plantas oferece uma série de vantagens como alternativa, principalmente em relação à segurança e ao baixo custo na produção de moléculas pequenas e proteínas farmacêuticas recombinantes face ao surgimento de resistência e tolerância aos medicamentos existentes. Verificou-se que uma série de plantas e algas marinhas produzem compostos naturais que neutralizam a infecção por HIV, por exemplo alcalóides e polifenóis, bem como macromoléculas tais como depsipéptidos cíclicos, polissacarídeos sulfatados e lectinas. Em contrapartida, foram feitos progressos significativos na produção eficiente de compostos anti-maláricos por engenharia metabólica, em particular a artemisinina, uma sesquiterpenlactona produzida naturalmente pelos tricomas glandulares da planta medicinal chinesa *Artemisia annua* (5).

Os produtos naturais estão constantemente a ser pesquisados quanto à sua possível propriedade farmacológica, particularmente nas classes de analgésico, anti-inflamatório, hipotensor, hipolipemiante, hepatoprotector, hipoglicemiante, amebicida, anti-fertilidade, citotóxica, antimicrobiana, espasmolítico, broncodilatador, antioxidantes, antidiarreicas, anticancerígenas e anti-parkinsonismo (46).

Uma vez que SP não pode ser co-administrado em indivíduos a fazer profilaxia com CTX, outros maláricos para IPTp devem ser considerados. Idealmente, devem ter três qualidades essenciais: 1) Semi-vida longa para maximizar o efeito profilático; 2) Ser administrado em dose única para garantir a adesão; e 3) Ter um perfil de segurança de toxicidade aceitável e comprovado. Entre os fármacos disponíveis, a mefloquina oferece as vantagens mais adequadas. Este anti-malárico de acção prolongada (semi-vida  $\pm$  2-3 semanas) continua a ter uma alta eficácia na África e é considerado seguro durante a gravidez. Portanto foi feito um estudo nesta abordagem por González R. et al. e sugerem que a adição de IPTp-Mefloquina à profilaxia de CTX e o uso de mosquiteiros tratados com permetrina podem melhorar a prevenção da malária e a saúde materna em mães seropositivas na África. Contudo, quando comparado ao placebo levantou alguma preocupação no seu uso no IPTp devido à sua tolerância fraca e à associação do seu tratamento quer no aumento da carga viral do HIV no parto quer no aumento da frequência de transmissão vertical (104).



### 13.6.6 Suplementos

Normalmente, para mães seropositivas, administram-se multivitaminas com obtenção de resultados positivos, tais como: melhoramento no crescimento pós-natal da criança, redução da mortalidade infantil, possível redução da transmissão vertical, aumento do peso de nascimento, redução dos partos prematuros, melhor sobrevivência de mães infectadas por HIV e procrastinação da progressão de doenças maternas relacionada com HIV (126).

A suplementação diária de vitaminas em mulheres infectadas por HIV durante a gravidez e o período de lactação pareceu fazer diminuir a incidência dos efeitos da malária nos seus filhos durante os primeiros 2 anos de vida. Uma combinação de vitaminas do complexo B, C e E reduziram significativamente a incidência da malária em cerca de 71%. Segundo o estudo feito por Villamor E. et al., a suplementação de vitamina A e  $\beta$ -caroteno diminuíram o risco da malária mas ambos aumentam o risco de transmissão de HIV por parte da mãe, logo, não se deve fornecer estes nutrientes a lactantes infectadas com HIV como uma estratégia para prevenir a malária em crianças. Em vez disso, provavelmente uma intervenção mais segura seria a suplementação directa de vitamina A nas crianças com mais de 6 meses de idade (127).

Nas clínicas pré-natais, as mulheres grávidas são colocadas em regime de toma diária de ácido fólico (5mg) dado que este suplemento durante a gravidez foi associada à redução da anemia e à prevenção da eritropoiese megaloblástica (102). Segundo um estudo realizado por Ouma P. et al. verificaram uma redução na eficácia do tratamento de SP quando combinada com 5 mg diários de ácido fólico, enquanto que tal não aconteceu quando a dose foi reduzida até 0.4 mg/dia (102).

## 13.7 Prevenção

As abordagens gerais para a prevenção das morbidades e mortalidades relacionadas com a malária englobam o controlo do vector, o uso de mosquiteiros (de preferência tratados com permetrina), o uso de profilaxia de pré-exposição e IPT. No caso das grávidas, o fármaco mais utilizado na IPTp é o SP, onde é recomendado 2 doses, com pelo menos um mês de intervalo entre as doses. Por outro lado, as grávidas quando infectadas com HIV, como

perdem a capacidade de controlar a infecção por *Plasmodium falciparum*, devem receber uma terceira dose nas mesmas circunstâncias, ou seja, 1 mês após a segunda dose (16).

O uso do CTX tem marcado uma redução na incidência de malária observado em indivíduos africanos seropositivos e também previne efectivamente a infecção deste parasita em crianças seronegativas para HIV (36): este fármaco demonstrou ainda uma óptima eficácia na redução de riscos das infecções oportunistas e mortalidades associadas à infecção por este vírus (128).

O uso de mosquiteiro ou cortina tratado com permetrina foi recomendado para indivíduos infectados por HIV que vivem em regiões endémicas de malária, devido ao aumento do risco de infecção por este parasita (72). Além disso, esta simples acção tem reduzido os riscos da mortalidade em crianças em África (36). De acordo com Manyanga V. et al., a prevalência da malária entre indivíduos que dormem dentro de mosquiteiros foi de 3.9%, uma percentagem significativamente mais baixa do que aqueles que não têm o mesmo hábito, 10%. Os insecticidas utilizados têm como função matar ou repelir os mosquitos, de modo que o número de mosquitos que entram na casa é reduzido (48). A adição destas substâncias fornecem uma protecção adicional em comparação com mosquiteiros sem tratamento.

## 14 Conclusões

O HIV e a malária são dois dos maiores desafios de saúde pública mundial, havendo uma forte associação entre eles: não somente no que diz respeito à sobreposição das regiões endêmicas de ambas as infecções, mas também o efeito que este vírus exerce sobre o parasita. O HIV parece estar associado, principalmente, à incapacidade do sistema imunológico controlar a percentagem de parasitas, levando a uma maior prevalência da infecção, da incidência de malária clínica e a um risco de insucesso no tratamento em indivíduos seropositivos imunocomprometidos (129).

Tornar a maternidade mais segura continua a ser um enorme desafio em certas regiões do mundo. O rastreio de rotina para o HIV em grávidas com malária nas primeiras visitas pré-natais deve ser fortemente implementado, em especial nas zonas endêmicas. As populações dessas zonas devem receber educação em relação a estas infecções, focando-se mais nas zonas rurais e tentar fazer uma grande divulgação de informações úteis quer de prevenção quer de tratamentos, utilizando sempre uma linguagem acessível à população alvo (130).

As recomendações para prevenção e tratamento da co-infecção malária e HIV para faixas etárias e condições diferentes, devem ser sistematizadas e normalizadas em todos os níveis e sistemas de saúde, a nível mundial. Isso exigirá a participação de todos indivíduos de agências/organizações responsáveis pelo controlo das infecções e pela saúde materna e infantil (72). É incontestável a necessidade de implementar a coordenação entre os programas de controlo de HIV e da malária. Os programas implementados da malária devem considerar especificamente intervenções de prevenção da malária para pessoas infectadas com HIV, e os programas de prevenção e tratamento do HIV devem considerar planeamentos para intervenções na prevenção da malária. Além disso, os laboratórios devem estar devidamente preparados e aptos, com técnicos experientes ou propriamente formados/treinados para aumentar a capacidade de diagnóstico para ambas as infecções, e, sempre que necessário, deveria haver o apoio de profissionais inerentes aos programas de saúde materno-infantil pois é uma fonte valiosa para educar a população (36).

A identificação das interações imunológicas, infecciosas e farmacológicas na co-infecção é essencial para a prevenção e para o tratamento seguro e eficaz durante a gravidez. No entanto, a baixa adesão à terapêutica e medicamentos de reduzida acessibilidade (ou mesmo com elevada e comprovada resistência) são factores importantes que devem ser abordados e

investigados porque diminuem a eficácia dos ARVs e anti-maláricos e podem ainda dificultar o resultado do tratamento em grávidas com co-infecção. Em países mais afectados por essas duas infecções há a necessidade de reforçar o seu sistema de saúde, integrando cuidados preventivos e curativos, mais concretamente nos serviços pré-natais, por ser crucial em fornecer testes e aconselhamentos, bem como realizar intervenções mínimas para a prevenção de malária e HIV. Dado o exposto, é imperativo melhorar o acesso das mulheres que vivem em zonas rurais aos serviços pré-natais, especialmente na África Subsariana, onde podem obter medicamentos ARVs e anti-maláricos gratuitamente ou a preços mais acessíveis. Além do mais, a distribuição de mosquiteiros tratados com permetrina deve ser implementada em larga escala auxiliando a redução da incidência de malária (98). De facto, estudos sugerem que entre 25-90% desses eventos adversos podem ser prevenidos pela implementação completa das intervenções existentes (13). Um bom exemplo do esforço das unidades de saúde na atenção e tratamento de indivíduos infectados por HIV foi observado em Vandeikya, Nigéria: a taxa de infecção de malária nas grávidas (33.33%) foi inferior a 50%, um valor que não se esperava obter num local rural com transmissão estável. Isto sucedeu-se graças ao trabalho realizado nas clínica pré-natais, onde as mulheres eram examinadas zelosamente contra malária, HIV e seguidas após o parto (12).

Apesar da vasta bibliografia das últimas décadas sobre as interacções entre HIV/malária, existe ainda uma necessidade pressurosa de investigação nesta área: a pesquisa actual é totalmente orientada para o efeito do HIV na malária, enquanto que o efeito por *Plasmodium falciparum* na infecção por HIV tem tido menor atenção. Acrescenta-se que é preciso avaliar a eficácia da IPTp anti-malárica quando combinada com um ARV, bem como obter novos dados farmacocinéticos e clínicos, para recomendar uma dosagem adequada, bem como analisar as resistências que estão a ocorrer (18).

Em suma, o principal objectivo deverá ser tentar prevenir que a co-infecção ocorra e nos casos em que já existe, tentar melhorar o prognóstico, quer no diagnóstico quer na implementação de terapêutica.

## 15 Referências bibliográficas

1. Idemyor V. Human immunodeficiency virus (HIV) and malaria interaction in sub-Saharan Africa: the collision of two Titans. *HIV Clin Trials*. 2007;8(4):246–53.
2. Gametócito em Forma de Banana [Internet]. [cited 2017 Dec 8]. Available from: [https://c1.staticflickr.com/4/3075/2369790580\\_c0fbbcb3fc\\_m.jpg](https://c1.staticflickr.com/4/3075/2369790580_c0fbbcb3fc_m.jpg)
3. Uneke CJ. Impact of Placental *Plasmodium falciparum* Malaria on Pregnancy and Perinatal Outcome in Sub-Saharan Africa: I: Introduction to Placental Malaria. *Yale J Biol Med*. 2007;80(2):39–50.
4. Prevention C-C for DC and. CDC - Malaria - About Malaria - Biology [Internet]. [cited 2017 Jun 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>
5. Vamvaka E, Twyman RM, Christou P, Capell T. Can plant biotechnology help break the HIV-malaria link? *Biotechnol Adv*. Elsevier Inc.; 2014;32(3):575–82.
6. Prevention C-C for DC and. CDC - Malaria - FAQs [Internet]. 2017 [cited 2017 Jun 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/malaria/about/faqs.html>
7. Prevention C-C for DC and. CDC - Malaria - Malaria Worldwide - How Can Malaria Cases and Deaths Be Reduced? - Insecticide-Treated Bed Nets [Internet]. Global Health - Division of Parasitic Diseases and Malaria. 2014 [cited 2017 Jun 6]. Available from: [http://www.cdc.gov/malaria/malaria\\_worldwide/reduction/itn.html](http://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/itn.html)
8. Ezechi O, Odberg Petterson K, Byamugisha J. HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria in pregnancy. *J Pregnancy*. 2012;2012:10–2.
9. Prevention C-C for DC and. CDC - Malaria - About Malaria - Disease [Internet]. [cited 2017 Jun 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html>
10. WHO. World Malaria Report. World Health Organization. 2016.
11. Centers for Disease Control and Prevention Division of Parasitic Disease. Malaria Worldwide - Impact of Malaria [Internet]. 2010 [cited 2017 Jun 6]. Available from: [https://www.cdc.gov/malaria/malaria\\_worldwide/impact.html](https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/impact.html)
12. Houmsou RS, Wama BE, Elkanah SO, Garba LC, Hile TD, Bingbeng JB, et al. Malarial Infection in HIV Infected Pregnant Women Attending a Rural Antenatal

- Clinic in Nigeria. *Adv Epidemiol.* 2014;2014(July):1–6.
13. Uneke CJ. Impact of Placental *Plasmodium falciparum* Malaria on Pregnancy and Perinatal Outcome in Sub-Saharan Africa: part III: placental malaria, maternal health, and public health. *Yale J Biol Med.* 2008;81(1):1–7.
  14. Perrault SD, Hajek J, Zhong K, Owino SO, Sichangi M, Smith G, et al. Human Immunodeficiency Virus Co-Infection Increases Placental Parasite Density and Transplacental Malaria Transmission in Western Kenya. *NIH Public Access.* 2010;82(1):145–63.
  15. Wumba RD, Zanga J, Aloni MN, Mbanzulu K, Kahindo A, Mandina MN, et al. Interactions between malaria and HIV infections in pregnant women: a first report of the magnitude, clinical and laboratory features, and predictive factors in Kinshasa, the Democratic Republic of Congo. *Malar J.* 2015;14(1):82.
  16. Madadi P, Enato EF, Walfisch A. Actionable theranostics for global maternal health: a focus on HIV and malaria. *Expert Rev Mol Diagn.* 2012;12(8):831–40.
  17. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamoah K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. Vol. 7, *Lancet Infectious Diseases*. 2007. p. 93–104.
  18. González R, Ataíde R, Naniche D, Menéndez C, Mayor A. HIV and malaria interactions: where do we stand? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(2):153–65.
  19. Natureeba P, Kakuru A, Muhindo M, Littmann E, Ochieng T, Ategeka J, et al. Intermittent Preventive Treatment with Dihydroartemisinin-piperaquine for the Prevention of Malaria among HIV-infected Pregnant Women. *J Infect Dis.* 2017;(Xx Xxx):1–7.
  20. Zhang W, Cao S, Martin JL, Mueller JD, Mansky LM. Morphology and ultrastructure of retrovirus particles. *Obs Gynecol.* 2015;126(4):583-859–76.
  21. Division of HIV/AIDS Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, Sexual Transmitted Diseases and Tuberculosis Prevention C for DC and P. About HIV/AIDS | HIV Basics | HIV/AIDS | CDC [Internet]. [cited 2017 Jun 8]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>
  22. Wagner E, Hewlett M, Bloom D, Camerini D. *Basic Virology*. 3rd ed. Vasa. Blackwell Publishing; 2009. 581 p.

23. CDC. HIV Transmission | HIV Basics | HIV/AIDS | CDC [Internet]. 2015. 2015 [cited 2017 Jun 8]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/transmission.html>
24. Altfeld M, Barmeyer A, Behrens G, Berzow D, Boesecke C, Braun P, et al. Hiv 2015/16. 2015. 776 p.
25. Brooks G, Butel J, Morse S. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. JAwet, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. 2004. 295-303 p.
26. WHO. Estimated number of people living with HIV/AIDS, 2016 [Internet]. Vol. 29/03/2010. 2016 [cited 2017 Jun 8]. Available from: [http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/HIV\\_all\\_2016.png](http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/HIV_all_2016.png)
27. UNAIDS. Global AIDS Update 2016. World Heal Organ. 2016;(March):422.
28. DGS. Programa Nacional para a infeção VIH/SIDA e Tuberculose. In 2016. p. 52.
29. WHO. WHO | HIV/AIDS [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [cited 2017 Jun 8]. p. 1. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>
30. Manirakiza A, Sepou A, Serdouma E, Gondje S, Bata GG, Moussa S, et al. Effectiveness of two antifolate prophylactic strategies against malaria in HIV-positive pregnant women in Bangui, Central African Republic: study protocol for a randomized controlled trial (MACOMBA). *Trials*. 2013;14(1):255.
31. ter Kuile FO, Parise ME, Verhoeff FH, Udhayakumar V, Newman RD, van Eijk AM, et al. The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71(2 Suppl):41–54.
32. Skinner-Adams TS, McCarthy JS, Gardiner DL, Andrews KT. HIV and malaria co-infection: interactions and consequences of chemotherapy. Vol. 24, *Trends in Parasitology*. 2008. p. 264–71.
33. Uneke CJ. Impact of Placental *Plasmodium falciparum* Malaria on Pregnancy and Perinatal Outcome in Sub-Saharan Africa: II: Effects of placental malaria on perinatal outcome; malaria and HIV. Vol. 80, *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2007. p. 95–103.
34. Van geertruyden JP, d'Alessandro U. Malaria and HIV: a silent alliance. Vol. 23,

- Trends in Parasitology. 2007. p. 462–5.
35. Van geertruyden JP. Interactions between malaria and human immunodeficiency virus anno 2014. Vol. 20, Clinical Microbiology and Infection. 2014. p. 278–85.
  36. Slutsker L, Marston BJ. HIV and Malaria: Interactions and Implications. Curr Opin Infect Dis. 2007;20(1):3–10.
  37. Ako-Nai A, Ebhodaghe B, Osho P, Adejuyigbe E, Adeyemi F, Ikuomola A, et al. The epidemiology of HIV seropositive malaria infected pregnant women in Akure Metropolis, Southwestern Nigeria. Ann Trop Med Public Heal. 2013;6(5):519.
  38. Flateau C, Le Loup G, Pialoux G. Consequences of HIV infection on malaria and therapeutic implications: A systematic review. Vol. 11, The Lancet Infectious Diseases. Elsevier Ltd; 2011. p. 541–56.
  39. Naing C, Sandhu NK, Wai VN. The Effect of Malaria and HIV Co-Infection on Anemia. Medicine (Baltimore). 2016;95(14):e3205.
  40. Berg A, Patel S, Aukrust P, David C, Gonca M, Berg ES, et al. Increased severity and mortality in adults co-infected with malaria and HIV in Maputo, Mozambique: A prospective cross-sectional study. PLoS One. 2014;9(2):6–13.
  41. Kublin JG, Patnaik P, Jere CS, Miller WC, Hoffman IF, Chimbiya N, et al. Effect of Plasmodium falciparum malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: A prospective cohort study. Lancet. 2005;365(9455):233–40.
  42. Steiner K, Myrie L, Malhotra I, Mungai P, Muchiri E, Dent A, et al. Fetal immune activation to malaria antigens enhances susceptibility to in vitro HIV infection in cord blood mononuclear cells. J Infect Dis. 2010;202(6):899–907.
  43. Van Geertruyden J-P, Mulenga M, Mwananyanda L, Chalwe V, Moerman F, Chilengi R, et al. HIV-1 immune suppression and antimalarial treatment outcome in Zambian adults with uncomplicated malaria. J Infect Dis. 2006;194(7):917–25.
  44. Mermin J, Lule JR, Ekwaru JP. Association Between Malaria and CD4 Cell Count Decline Among Persons With HIV. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;41(1):125–7.
  45. Tagoe, D.N., Boachie J. Assessment of the impact of malaria on CD4+ T Cells and haemoglobin levels of HIV-malaria co-infected patients. J Infect Dev Ctries. 2012;6(9):660–663.



46. Ali M, Qadir MI, Maqbool F, Maqbool A, Ali M. HIV-Plasmodium Co-infection : Malaria in AIDS patients. Pak J Pharm Sci. 2015;28(September):1811–7.
47. Gallagher M, Malhotra I, Mungai PL, Wamaehi AN, Kioko JM, Ouma JH, et al. The effects of maternal helminth and malaria infections on mother-to-child HIV transmission. Aids. 2005;19(16):1849–55.
48. Manyanga VP, Minzi O, Ngasala B. Prevalence of Malaria and Anaemia Among HIV Infected Pregnant Women Receiving Co-trimoxazole Prophylaxis in Tanzania: A Cross Sectional Study in Kinondoni Municipality. BMC Pharmacol Toxicol. 2014;15(1):24.
49. Naniche D, Serra-Casas E, Bardají A, Quintó L, Dobaño C, Sigauque B, et al. Reduction of antimalarial antibodies by HIV infection is associated with increased risk of plasmodium falciparum cord blood infection. J Infect Dis. 2012;205(4):568–77.
50. Omosun YO, Blackstock AJ, Gatei W, Hightower A, van Eijk AM, Ayisi J, et al. Differential association of gene content polymorphisms of killer cell immunoglobulin-like receptors with placental malaria in HIV- and HIV+ mothers. PLoS One. 2012;7(6).
51. van Eijk AM, Ayisi JG, ter Kuile FO, Misore AO, Otieno J a, Rosen DH, et al. HIV increases the risk of malaria in women of all gravidities in Kisumu, Kenya. AIDS. 2003;17(4):595–603.
52. Nkhoma ET, Bowman NM, Kalilani-Phiri L, Mwapasa V, Rogerson SJ, Meshnick SR. The effect of HIV infection on the risk, frequency, and intensity of Plasmodium falciparum parasitemia in primigravid and multigravid women in Malawi. Am J Trop Med Hyg. 2012;87(6):1022–7.
53. Thigpen MC, Filler SJ, Kazembe PN, Parise ME, Macheso A, Campbell CH, et al. Associations between peripheral Plasmodium falciparum malaria parasitemia, human immunodeficiency virus, and concurrent helminthic infection among pregnant women in Malawi. Am J Trop Med Hyg. 2011;84(3):379–85.
54. Nkhoma ET, Kalilani-Phiri L, Mwapasa V, Rogerson SJ, Meshnick SR. Effect of HIV infection and Plasmodium falciparum parasitemia on pregnancy outcomes in Malawi. Am J Trop Med Hyg. 2012;87(1):29–34.
55. Manyando C, Njunju EM, D’Alessandro U, Van Geertruyden JP. Safety and efficacy

- of co-trimoxazole for treatment and prevention of *Plasmodium falciparum* malaria: a systematic review. PLoS One. 2013;8(2):e56916.
56. Guyatt HL, Snow RWR. Impact of malaria during pregnancy on low birth weight in sub-Saharan Africa. Clin Microbiol Rev. 2004;17(4):760–9.
57. Brabin BJ, Romagosa C, Abdelgalil S, Menéndez C, Verhoeff FH, McGready R, et al. The Sick Placenta—The Role of Malaria. Placenta. 2004;25(5):359–78.
58. Ned RM, Moore JM, Chaisavaneeyakorn S, Udhayakumar V. Modulation of immune responses during HIV-malaria co-infection in pregnancy. Vol. 21, Trends in Parasitology. 2005. p. 284–91.
59. Ayisi JG, Van Eijk AM, Newman RD, Ter Kuile FO, Shi YP, Yang C, et al. Maternal Malaria and Perinatal HIV Transmission, Western Kenya. Emerg Infect Dis. 2004;10(4):643–52.
60. González R, Rupérez M, Sevene E, Vala A, Maculuve S, Bulo H, et al. Effects of HIV infection on maternal and neonatal health in southern Mozambique: A prospective cohort study after a decade of antiretroviral drugs roll out. PLoS One. 2017;12(6).
61. Singh K, Moran A, Story W, Bailey P, Chavane L. Acknowledging HIV and malaria as major causes of maternal mortality in Mozambique. Int J Gynecol Obstet. International Federation of Gynecology and Obstetrics; 2014;127(1):35–40.
62. Organization WH. WHO | WHO announces first country eliminating mother to child transmission of HIV and syphilis [Internet]. WHO. World Health Organization; 2015 [cited 2017 Jun 14]. Available from: <http://www.who.int/hiv/mediacentre/news/cuba-mtct/en/>
63. World Health Organization. Thailand, Belarus and Armenia eliminate mother-to-child transmission of HIV [Internet]. Who. World Health Organization; 2016 [cited 2017 Jun 14]. p. 1. Available from: <http://www.who.int/hiv/mediacentre/news/emtct-validation-2016/en/>
64. Mwapasa V, Rogerson SJ, Molyneux ME, Abrams ET, Kamwendo DD, Lema VM, et al. The effect of *Plasmodium falciparum* malaria on peripheral and placental HIV-1 RNA concentrations in pregnant Malawian women. Aids. 2004;18(7):1051–9.
65. Brahmbhatt H, Kigozi G, Wabwire-Mangen F, Serwadda D, Sewankambo N, Lutalo T, et al. The effect of placental malaria on mother-to-child HIV transmission in Rakai,

- Uganda. J Trop Pediatr. 2003;49(5):308–10.
66. Inion I, Mwanyumba F, Gaillard P, Chohan V, Verhofstede C, Claeys P, et al. Placental malaria and perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis. 2003;188(11):1675–8.
  67. Kakai R, Odongo LA, Ofulla A V, Wachana R. Malaria and Human Immunodeficiency Virus among Women Attending a Postnatal Clinic in Kenya. 2014;4(6):219–24.
  68. Jiménez BC, Cuadros-Tito P, Ruiz-Giardín JM, Rojo-Marcos G, Cuadros-González J, Canalejo E, et al. Imported malaria in pregnancy in Madrid. Malar J. BioMed Central Ltd; 2012;11(1):112.
  69. Orish VN, Onyeabor OS, Boampong JN, Acquah S, Sanyaolu AO, Iriemenam NC. The effects of malaria and HIV co-infection on hemoglobin levels among pregnant women in Sekondi-Takoradi, Ghana. Int J Gynecol Obstet. International Federation of Gynecology and Obstetrics; 2013;120(3):236–9.
  70. Airueghionmon UE, Esebelahie NO, Omoregie R. Malaria, anaemia and HIV status of pregnant and non-pregnant women in a Nigerian rural community. Int J Curr Microbiol Appl Sci. 2015;4(7):787–93.
  71. Antelman G, Msamanga GI, Spiegelman D, Urassa EJN, Narh R, Hunter DJ, et al. Nutritional Factors and Infectious Disease Contribute to Anemia among Pregnant Women with Human Immunodeficiency Virus in Tanzania. J Nutr. 2000;130(January):1950–7.
  72. Brentlinger PE, Behrens CB, Micek MA. Challenges in the concurrent management of malaria and HIV in pregnancy in sub-Saharan Africa. Vol. 6, Lancet Infectious Diseases. 2006. p. 100–11.
  73. Tonga C, Kimbi HK, Anchang-Kimbi JK, Nyabeyeu HN, Bissemou ZB, Lehman LG. Malaria Risk Factors in Women on Intermittent Preventive Treatment at Delivery and Their Effects on Pregnancy Outcome in Sanaga-Maritime, Cameroon. PLoS One. 2013;8(6).
  74. Brolin KJM, Persson KEM, Wahlgren M, Rogerson SJ, Chen Q. Differential recognition of *P. falciparum* VAR2CSA domains by naturally acquired antibodies in pregnant women from a malaria endemic area. PLoS One. 2010;5(2):1–8.

75. Serra-Casas E, Menéndez C, Bardají A, Quintó L, Dobaño C, Sigauque B, et al. The Effect of Intermittent Preventive Treatment during Pregnancy on Malarial Antibodies Depends on HIV Status and Is Not Associated with Poor Delivery Outcomes. *J Infect Dis.* 2010;201(1):123–31.
76. Rogerson SJ, Wijesinghe RS, Meshnick SR. Host immunity as a determinant of treatment outcome in *Plasmodium falciparum* malaria. Vol. 10, *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier Ltd; 2010. p. 51–9.
77. Van Geertruyden J-P, Van Eijk E, Yosaatmadja F, Kasongo W, Mulenga M, D'Alessandro U, et al. The relationship of *Plasmodium falciparum* humeral immunity with HIV-1 immunosuppression and treatment efficacy in Zambia. *Malar J.* 2009;8(1):258.
78. Dembo EG, Mwapasa V, Montgomery J, Craig AG, Porter KA, Meshnick SR, et al. Impact of human immunodeficiency virus infection in pregnant women on variant-specific immunity to malaria. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15(4):617–21.
79. Ndam NT, Mbuba E, González R, Cisteró P, Kariuki S, Sevene E, et al. Resisting and tolerating *P. falciparum* in pregnancy under different malaria transmission intensities. *BMC Med. BMC Medicine*; 2017;15(1):130.
80. Bekinbo MT, Dapper D V. Comparative study of Serum Immunoglobulin levels in Healthy Pregnant and Pregnant Subjects with HIV and Malaria Infection in Port Harcourt ., 2016;4(9):11–6.
81. Mount AM, Mwapasa V, Elliott SR, Beeson JG, Tadesse E, Lema VM, et al. Impairment of humoral immunity to *Plasmodium falciparum* malaria in pregnancy by HIV infection. *Lancet.* 2004;363:1860–7.
82. Ludlow LE, Zhou J, Tippet E, Cheng WJ, Hasang W, Rogerson SJ, et al. HIV-1 inhibits phagocytosis and inflammatory cytokine responses of human monocyte-derived macrophages to *P. falciparum* infected erythrocytes. *PLoS One.* 2012;7(2):e32102.
83. Ataíde R, Hasang W, Wilson DW, Beeson JG, Mwapasa V, Molyneux ME, et al. Using an improved phagocytosis assay to evaluate the effect of HIV on specific antibodies to pregnancy-associated malaria. *PLoS One.* 2010;5(5):e10807.
84. Mayor A, Kumar U, Bardají A, Gupta P, Jiménez A, Hamad A, et al. Improved

- pregnancy outcomes in women exposed to malaria with high antibody levels against plasmodium falciparum. J Infect Dis. 2013;207(11):1664–74.
85. Chaisavaneeyakorn S, Moore JM, Otieno J, Chaiyaroj SC, Perkins DJ, Shi YP, et al. Immunity to placental malaria. III. Impairment of interleukin(IL)-12, not IL-18, and interferon-inducible protein-10 responses in the placental intervillous blood of human immunodeficiency virus/malaria-coinfected women. J Infect Dis. 2002;185(1):127–31.
86. Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, Leke RF, Taylor DW. Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. Vol. 7, Lancet Infectious Diseases. 2007. p. 105–17.
87. Ibitokou SA, Denoeud-Ndam L, Ezinmegnon S, Ladékpó R, Zannou DM, Massougbojji A, et al. Insights into circulating cytokine dynamics during pregnancy in HIV-infected beninese exposed to plasmodium falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg. 2015;93(2):287–92.
88. Moore JM, Chaisavaneeyakorn S, Douglas J, Othoro C, Otieno J, Bernard L, et al. Hemozoin Differentially Regulates Proinflammatory Cytokine Production in Women with Placental Malaria. Infect Immun. 2004;72(12):7022–9.
89. Cumberland P, Shulman CE, Maple PAC, Bulmer JN, Dorman EK, Kawuondo K, et al. Maternal HIV infection and placental malaria reduce transplacental antibody transfer and tetanus antibody levels in newborns in Kenya. J Infect Dis. 2007;196(4):550–7.
90. Moro L, Bardají A, Nhampossa T, Mandomando I, Serra-Casas E, Sigauque B, et al. Malaria and HIV Infection in Mozambican Pregnant Women Are Associated With Reduced Transfer of Antimalarial Antibodies to Their Newborns. J Infect Dis. 2015;211(6):1004–14.
91. Ned RM, Price AE, Crawford SB, Ayisi JG, van Eijk AM, Otieno JA, et al. Effect of placental malaria and HIV infection on the antibody responses to Plasmodium falciparum in infants. J Infect Dis. 2008;198(11):1609–19.
92. Korenromp EL, Williams BG, De Vlas SJ, Gouws E, Gilks CF, Ghys PD, et al. Malaria attributable to the HIV-1 epidemic, sub-Saharan Africa. Emerg Infect Dis. 2005;11(9):1410–9.
93. Skinner-Adams TS, McCarthy JS, Gardiner DL, Hilton PM, Andrews KT. Antiretrovirals as antimalarial agents. J Infect Dis. 2004;190(11):1998–2000.

94. Ivan E, Crowther NJ, Mutimura E, Osuwat LO, Janssen S, Grobusch MP. Helminthic Infections Rates and Malaria in HIV-Infected Pregnant Women on Anti-Retroviral Therapy in Rwanda. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(8):1–9.
95. Mermin J, Ekwaru JP, Liechty CA, Were W, Downing R, Ransom R, et al. Effect of co-trimoxazole prophylaxis, antiretroviral therapy, and insecticide-treated bednets on the frequency of malaria in HIV-1-infected adults in Uganda: a prospective cohort study. Lancet. 2006;367(9518):1256–61.
96. Fehintola FA, Akinyinka OO, Adewole IF, Maponga CC, Ma Q, Morse GD. Drug Interactions in the Treatment and Chemoprophylaxis of Malaria in HIV Infected Individuals in Sub Saharan Africa. Curr Drug Metab. 2011;12(1):51–6.
97. Duvignaud A, Denoeud-Ndam L, Akakpo J, Agossou K V, Afangnihoun A, Komongui DG, et al. Incidence of malaria-related fever and morbidity due to Plasmodium falciparum among HIV1-infected pregnant women: a prospective cohort study in South Benin. Malar J. 2014;13(1):255.
98. Uneke CJ, Ogbonna A. Malaria and HIV co-infection in pregnancy in sub-Saharan Africa: impact of treatment using antimalarial and antiretroviral agents. Vol. 103, Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2009. p. 761–7.
99. World Health Organization. Guidelines For The Treatment of Malaria. WHO. 2015.
100. Kamya MR, Gasasira AF, Yeka A, Bakyaite N, Nsoby SL, Francis D, et al. Effect of HIV-1 infection on antimalarial treatment outcomes in Uganda: a population-based study. J Infect Dis. 2006;193(1):9–15.
101. Menéndez C, Serra-Casas E, Scahill MD, Sanz S, Nhabomba A, Bardají A, et al. HIV and placental infection modulate the appearance of drug-resistant Plasmodium falciparum in pregnant women who receive intermittent preventive treatment. Clin Infect Dis. 2011;52(1):41–8.
102. Oyibo WA, Agomo CO. Scaling Up of Intermittent Preventive Treatment of Malaria in Pregnancy Using Sulphadoxine – Pyrimethamine : Prospects and Challenges. Matern Child Health J. 2011;15(4):542–52.
103. Whitty CJM, Edmonds S, Mutabingwa TK. REVIEW: Malaria in pregnancy. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2005 Aug 3;112(9):1189–95.
104. González R, Desai M, Macete E, Ouma P, Kakolwa MA, Abdulla S, et al. Intermittent

- Preventive Treatment of Malaria in Pregnancy with Mefloquine in HIV-Infected Women Receiving Cotrimoxazole Prophylaxis: A Multicenter Randomized Placebo-Controlled Trial. *PLoS Med.* 2014;11(9).
105. Kayentao K, Guirou EA, Doumbo OK, Venkatesan M, Plowe C V., Parsons TL, et al. Short report: Preliminary study of quinine pharmacokinetics in pregnant women with malaria-HIV co-infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;90(3):530–4.
106. Ades V. Safety, pharmacokinetics and efficacy of artemisinins in pregnancy. *Infect Dis Rep.* 2011;3(1):e8.
107. Dp M, Oa U, Chinkhumba J. Intermittent preventive treatment regimens for malaria in HIV-positive pregnant women ( Review ). 2012.
108. WHO. Opportunities for Africa's Newborns: Practical data, policy and programmatic support for newborn care in Africa [Internet]. The Partnership: for maternal, newborn and child health. 2006. Available from: <http://www.who.int/pmnch/media/publications/oanfullreport.pdf>
109. Chaponda EB, Chandramohan D, Michelo C, Mharakurwa S, Chipeta J, Chico RM. High burden of malaria infection in pregnant women in a rural district of Zambia: a cross-sectional study. *Malar J. BioMed Central;* 2015;14(1):380.
110. Filler SJ, Kazembe P, Thigpen M, Macheso A, Parise ME, Newman RD, et al. Randomized trial of 2-dose versus monthly sulfadoxine-pyrimethamine intermittent preventive treatment for malaria in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Malawi. *J Infect Dis.* 2006;194(3):286–93.
111. Briand V, Badaut C, Cot M. Placental malaria, maternal HIV infection and infant morbidity. *Ann Trop Paediatr.* 2009;29(2):71–83.
112. Moh R, Danel C, Sorho S, Sauvageot D, Anzian A, Minga A, et al. Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Côte d'Ivoire. *Antivir Ther.* 2005;10(5):615–24.
113. Focá E, Odolini S, Brianese N, Carosi G. Malaria and HIV in adults: When the parasite runs into the virus. Vol. 4, *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases.* 2012.
114. Kamya MR, Gasasira AF, Achan J, Mebrahtu T, Ruel T, Kekitiinwa A, et al. Effects of trimethoprim-sulfamethoxazole and insecticide-treated bednets on malaria among

- HIV-infected Ugandan children. Aids [Internet]. 2007;21(15):2059–66. Available from:  
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-200710010-00008>
115. Klement E, Pitché P, Kendjo E, Singo A, D’Almeida S, Akouete F, et al. Effectiveness of co-trimoxazole to prevent plasmodium falciparum malaria in HIV-positive pregnant women in sub-saharan Africa: An open-label, randomized controlled trial. Clin Infect Dis. 2014;58(5):651–9.
  116. Rabaud C, Charreau I, Izard S, Raffi F, Meiffredy V, Leport C, et al. Adverse reactions to cotrimoxazole in HIV-infected patients: predictive factors and subsequent HIV disease progression. Scand J Infect Dis. 2001;33(10):759–64.
  117. Byakika-Kibwika P, Ddumba E, Kanya M. Effect of HIV-1 infection on malaria treatment outcome in Ugandan patients. Afr Health Sci. 2007;7(2):86–92.
  118. Suthar AB, Vitoria MA, Nagata JM, Anglaret X, Mbori-Ngacha D, Sued O, et al. Co-trimoxazole prophylaxis in adults, including pregnant women, with HIV: A systematic review and meta-analysis. Lancet HIV. World Health Organization. Published by Elsevier Ltd/Inc/BV. All rights reserved.; 2015;2(4):e137–50.
  119. Newman RD, Parise ME, Slutsker L, Nahlen B, Steketee RW. Safety, efficacy and determinants of effectiveness of antimalarial drugs during pregnancy: Implications for prevention programmes in Plasmodium falciparum-endemic sub-Saharan Africa. Trop Med Int Heal. 2003;8(6):488–506.
  120. Kuile FO ter, van Eijk AM, Filler SJ. Resistance on the Efficacy of Intermittent Preventive Therapy for Malaria Control During Pregnancy. Am Med Assoc. 2015;297(23):2603–16.
  121. Kobbe R, Marks F, May J, Meyer CG. Editorial: Antifolates in prevention of HIV-associated opportunistic infections and in intermittent preventive treatment of malaria in Africa. Trop Med Int Heal. 2005;10(4):293–4.
  122. Kredo T, Mauff K, Van Der Walt JS, Wiesner L, Maartens G, Cohen K, et al. Interaction between artemether-lumefantrine and nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(12):5616–23.



123. Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Mayito J, Nabukeera L, Namakula R, Mayanja-Kizza H, et al. Significant pharmacokinetic interactions between artemether/lumefantrine and efavirenz or nevirapine in HIV-infected Ugandan adults. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(9):2213–21.
124. Achan J, Kakuru A, Ikilezi G, Ruel T, Clark TD, Nsanjabana C, et al. Antiretroviral Agents and Prevention of Malaria in HIV-Infected Ugandan Children. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2110–8.
125. Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *Aids.* 2005;19(10):995–1005.
126. Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, Wei R, Kapiga S, Villamor E, et al. A Randomized Trial of Multivitamin Supplements and HIV Disease Progression and Mortality. *N Engl J Med.* 2004;351(1):23–32.
127. Villamor E, Msamanga G, Saathoff E, Fataki M, Manji K, Fawzi WW. Effects of maternal vitamin supplements on malaria in children born to HIV-infected women. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76(6):1066–71.
128. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. World Health Organization. 2016.
129. Chalwe V, Van Geertruyden JP, Mukwamataba D, Menten J, Kamalamba J, Mulenga M, et al. Increased risk for severe malaria in HIV-1-infected adults, Zambia. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(5):749–55.
130. Ezeamama A, Duggan C, Manji K, Spiegelman D, Hertzmark E, Bosch R, et al. Clinical Malaria Diagnosis in Pregnancy in Relation to Early Perinatal Mother-to-Child-Transmission of HIV: A Prospective Cohort Study. *NIH Public Access.* 2009;42(1):115–25.